

TEILCHENGRÖSSENBESTIMMUNG IN
AUGENSALBEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde der Naturwissenschaften
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von

JÖRG-MICHAEL GRÖNIG
aus Fritzlar

Marburg/Lahn 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

**TEILCHENGRÖSSENBESTIMMUNG IN
AUGENSALBEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

**Erlangung der Doktorwürde der Naturwissenschaften
des**

**Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**



Vorgelegt von

JÖRG-MICHAEL GRÖNIG

aus Fritzlar

Marburg/Lahn 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg als

Dissertation angenommen am 27. 5. 76

Tag der mündlichen Prüfung am 23. 6. 76

Berichterstatter: Prof. Dr. P. H. List

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Unterhalt

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. H. List

am Institut für Pharmazeutische Technologie der Philipps-Universität zu Marburg angefertigt.

Für die stets wohlwollende Unterstützung bei allen Problemen und das in zahlreichen Diskussionen und Anregungen entgegengebrachte Interesse möchte ich ebenso wie für die Förderung durch Beschaffung der erforderlichen Geräte und Substanzen meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P.H. List, herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. o. o. Einleitung.....	1
2. o. o. Zielsetzung.....	7
3. o. o. Bestimmung der Brechungsindices von Arznei- stoffen.....	8
3. 1. o. Funktionsprinzip der Bestimmungsmethoden....	8
3. 2. o. Brechungsindices von Arzneistoffen.....	13
4. o. o. Bestimmung des Brechungsindex von Vaseline...	16
4. 1. o. Bestimmung des Brechungsindex von Vaseline bei 20°C.....	17
4. 2. o. Erfassung des Temperatureinflusses auf die Mehrphasenrefraktion.....	21
4. 3. o. Feststellung des Auftretens von Mehrphasen- refraktion bei anderen Grundlagen.....	22
4. 3. 1. Herstellung einiger Kunstvaselintypen auf Paraffin/Oppanolbasis und Überprüfung auf Mehrphasenrefraktion.....	23
4. 3. 2. Wollwachs.....	23
4. 3. 3. Mischung 15 % Aerosil / Mygliol 812.....	26
4. 3. 4. Mischung Cetylalkohol/Paraffinum perliquidum	27
4. 4. o. Untersuchung verschiedener Vaselineintypen.....	27
4. 4. 1. Vaseline Fauth oo2.....	27
4. 4. 2. Vaseline Fauth FC 52.....	30
4. 4. 3. Vaseline Fauth FC 62.....	30
4. 5. o. Versuch zur Feststellung eines Zusammenhan- ges von Mehrphasenrefraktion und Tropf- bzw. Erstarrungspunkt.....	31
4. 6. o. Versuch zur Auffindung von Zusammenhängen von Mehrphasenrefraktion und rheologischem Verhalten.....	32
4. 7. o. Auftrennung des Vaselins in iso- und n-Pa- raffin-Fractionen.....	33
4. 8. o. Einfluß des n- bzw. iso-Paraffinanteils auf die Mehrphasenrefraktion.....	35

4. 8. 2.	Arbeiten von KAUFMANN und Mitarbeitern zur Mehrphasenrefraktion.....	36
4. 8. 3.	Folgerungen aus den Arbeiten von KAUFMANN und THIEME.....	38
4. 8. 3.	1. Versuchsanordnung und Durchführung.....	39
4. 8. 4.	Schmelzrefraktionskurven einiger Vaseline- typen zwischen 20°C - 80°C.....	42
4. 9. 0.	Mehrphasenrefraktion des Vaselins nach Zu- satz eines fremdkristallinen Stoffes.....	46
5. 0. 0.	Teilchengrößenbestimmung in Salbengrundlagen mit Hilfe von Glaspulver mit definiertem Brechungsindex.....	47
5. 1. 0.	Versuche und Auswertung.....	48
5. 1. 1.	Vaselin Fauth FC 62/Glaspulver Schott BK 3..	48
5. 1. 2.	Vaselin Fauth FC 62/Glaspulver Schott BaSF56	48
5. 1. 3.	Vaselin Fauth FC 62/Glaspulver Schott K 10..	49
5. 1. 4.	Vaselin Fauth FC 62/Glaspulver Schott FK 3..	49
5. 1. 5.	Augensalbengrundlage DeAB 9/Glaspulver Schott BK 3.....	50
5. 1. 6.	Oculentum ophth. simpl. (P.M.)/Glaspulver Schott FK 3..	50
5. 1. 7.	Vaselin Fauth FC 11/Borsäure.....	51
5. 2. 0.	Zusammenfassende Beurteilung der Versuche 5. 1. 1. - 5. 1. 7.	53
5. 3. 0.	Verbesserungsvorschläge zur Anwendung der Methode.....	54
6. 0. 0.	Arzneibuchaugensalbengrundlagen und ihre physikalischen Indices.....	55
6. 1. 0.	Brechungsindex.....	57
6. 2. 0.	Tropf- und Erstarrungspunkt.....	57
6. 2. 3.	Kristallisationsverhalten.....	58
7. 0. 0.	Bestimmung physikalischer Indices von indu- striellen Augensalbengrundlagen.....	59

8. o. o.	Neue Methode zur Teilchengrößenbestimmung in Augensalben.....	62
8. 1. o.	Vorschlag zur Durchführung der neuen Methode	63
9. o. o.	Untersuchung von Augensalben nach der neuen Methode.....	63
9. 1. o.	Auswertung der Ergebnisse.....	83
10. o. o.	Nichtanwendbarkeit der AR-II-Methode bei Emulsionsaugensalben.....	86
11. o. o.	Vergleich der Untersuchung nach der neuen Methode mit früheren Untersuchungen an Augensalben.....	87
11. 1. o.	Auswertung und Vergleich.....	93
11. 2. o.	Aufklärung der Meßunterschiede bei Boroceronl	94
12. o. o.	Untersuchung von Ungt. Acidi borici. 2 % nach Methode 8. o. o.	94
13. o. o.	Anwendung von Methode 8. o. o. auf Salben des DAB 7	96
14. o. o.	Zusammenfassung.....	98
15. o. o.	Literaturverzeichnis.....	99

1. o. o. Einleitung

Die Bestimmung der Güte einer Augensalbe ist schon seit Jahren Ziel einer Vielzahl von Untersuchungen sowohl von Medizinern als auch von Pharmazeuten.

Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß die Anwendung dieser mit einer gewissen Depotwirkung versehenen Arzneiform, an einem empfindlichen menschlichen Organ, dem Auge, erfolgt. Durch die längere Verweildauer am Auge ist die Gefahr der Schädigung der empfindlichen äußeren Schichten durch in fester Form inkorporierte Arzneistoffe möglich. Für Suspensionsaugensalben ist deshalb eine feine Zerteilung der eingearbeiteten Arzneistoffe besonders wichtig. Bei Emulsionsalben stellt sich diese Frage nur dann, wenn eine Übersättigung der eingearbeiteten Arzneistofflösung eine Rekristallisation zur Folge hat.

Die tolerierbare Größe der Teilchen ist jedoch nur schwer festzulegen. Größe und Form sollten so beschaffen sein, daß die Teilchen vom Auge nicht als Fremdkörper empfunden werden und keine mechanischen Schäden hervorrufen. Scharfkantige Teilchen führen eher zu Hornhautläsionen, als abgerundete und ebenmäßig begrenzte (1).

VOGELSAWANG (2) stellte nach der Anwendung von Augensalben auf der Hornhautoberfläche zahlreiche feinste mit Fluorescein anfärbbare Epitheldefekte fest. Aber nicht nur die Größe der Einzelpartikeln, sondern auch die homogene Verteilung hat einen Einfluß auf die Verträglichkeit. Nester und Agglomerate können wie große Einzelkristalle agieren.

In diesem Fall kann, wenn die Verträglichkeit des Arzneistoffes auf einen bestimmten Konzentrationsbereich begrenzt ist, durch die schlechte Verteilung eine lokale chemische Reizung hervorgerufen werden (3, 4). Bei der gesamten Betrachtung sollte die Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes nicht außeracht gelassen werden. Die Teilchengröße eines gut wasserlöslichen Arzneistoffes nimmt durch Auflösen in der präkornealen Flüssigkeit wesentlich besser ab, als bei einem schlecht löslichen. Die Dauer des Reizes wird damit kürzer sein (4).

DODEN und BÜCKER haben in ihrer Arbeit (4) anhand von Versuchen am Kaninchenaugen festgestellt, daß die Reizwirkung von Augensalben mit großen Teilchen von der Wasserlöslichkeit abhängig ist. Bei einer

Penicillin-Kalium-Salbe nahm die maximale Teilchengröße innerhalb von fünf Minuten von $290\text{ }\mu\text{m}$ auf $20\text{ }\mu\text{m}$ ab, während bei einem schwer-löslichen Sulfonamid im gleichen Zeitraum nur eine Abnahme von $270\text{ }\mu\text{m}$ auf $190\text{ }\mu\text{m}$ feststellbar war. Nach 15 Minuten waren noch einzelne Teilchen von $35\text{ }\mu\text{m}$ vorhanden. Es wurde eine starke Rötung der Konjunktiva beobachtet.

HEMMANN (5) stellte bei Untersuchungen am menschlichen Auge hingegen wesentlich längere Auflösungszeiten fest.

Bei acht von neun Augensalben, die Teilchen von $70\text{ }\mu\text{m}$ - $300\text{ }\mu\text{m}$ Größe enthielten, waren nach 15-minütiger Verweildauer im menschlichen Bindehautsack noch Teilchen von $50\text{ }\mu\text{m}$ - $220\text{ }\mu\text{m}$ Größe vorhanden.

Wichtig ist auch die Reizschwelle. Diese ist individuell ganz verschieden. Alter, Geschlecht usw. scheinen hier eine Rolle zu spielen.

Zu beachten ist außerdem, daß Augensalben vor allem am bereits erkrankten Auge appliziert werden. Bei einem erkrankten Auge aber kann die Tränensekretion herabgesetzt oder es kann entzündet sein.

Die Teilchengröße hat auch einen Einfluß auf die Wirksamkeit der Arzneistoffe am Auge. Viele Autoren (6, 7, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 16) schreiben, daß die Oberfläche des Arzneistoffes für die Resorptionsgeschwindigkeit und Wirksamkeit mit entscheidend ist.

RICHTER (13) und SPEISER (14) haben in ihrer Arbeit beschrieben, daß die Teilchengröße über die Diffusion aus der Grundlage einen Einfluß auf die Resorption hat. Ein direkter Zusammenhang ist jedoch nicht festzustellen, da beide Vorgänge von verschiedenen Parametern beeinflusst werden.

Man kann jedoch mit Sicherheit sagen, daß die Wirksamkeit einer Augensalbe bei gleichbleibender Grundlage proportional zur Oberfläche des Wirkstoffes ist, da durch die Oberfläche die Diffusion des Arzneistoffes aus der Grundlage mitbestimmt wird. Zwei Augensalben mit gleicher Wirkstoffkonzentration können aufgrund der Teilchengröße verschieden wirken.

Verwunderlich ist, daß trotz all dieser Abhängigkeiten von der Partikelgröße die entsprechenden Anforderungen der Arzneibücher recht unterschiedlich sind. Während in manchen Pharmakopöen keine Angaben über die Teilchengrößenverteilung gemacht werden, werden in anderen

Tab. 1 - Arzneibuchangaben zur Teilchengrößenbegrenzung in Augensalben -

Arzneibuch	Forderungen
DAB 7/BRD	keine Monographie
DAC	keine Monographie
DAB 7/DDR	95 % < 30 µm; 5 % < 50 µm
Ph. Helv VI	99 % max. 40 µm; 1 % ohne Begrenzung
Suppl. III zur Ph. Helv V	90 % < 20 µm; keine Teilchen > 40 µm
De AB 9	kein Teilchen > 20 µm
BP 73	keine allgemeinen Forderungen "Sulphacetamide Eye Ointment" Pulver durch Sieb mit Maschenweite 90 µm
BPC 1973	"fein pulverisierte Arzneistoffe" "Hydrocortison Augensalbe" weniger als 75 % < 10 µm; nicht weniger, als 99 % < 20 µm; kein Teilchen > 50 µm
Ph. Nord.63	keine allgemeine Vorschrift
Addendum 1968	"Oculentum prednisoloni" Mehrzahl der Teilchen bis 5 µm nur wenige bis 25 µm
NF XIII	mikronisiertes Pulver; keine Definition "mikronisiert"
Ph. Japon. 71	nicht größer als 75 µm (1)
Ph. Ital. VIII	99 % < 40 µm; keines > 100 µm
Ph. Hung. 6	von 100 Teilchen keines > 20 µm
USP XIX	keine allgemeinen Vorschriften

(1) angegeben in Monographie Augentropfen. Auch auf Augensalben zu beziehen.

Forderungen gestellt, die teilweise die Grenze des Möglichen überschreiten. Die Tab. 1 gibt einen Überblick über die Forderungen einiger Arzneibücher.

Aufgrund der Nichtdurchführbarkeit der Angaben des Suppl. III zur Ph. Helv. V hat man in der Ph. Helv. VI die Forderung auf ein vom technologischen Standpunkt her vernünftiges Maß zurückgeschraubt, das gleichermaßen den Erkenntnissen der Augenärzte entspricht.

Ebenso wie bei den Arzneibüchern ist auch in den Veröffentlichungen zu diesem Thema ein breites Spektrum von Forderungen festzustellen. So verlangen NORSTIG und OESTHOLM (15) Teilchengrößen von $5\text{ }\mu\text{m}$ - $10\text{ }\mu\text{m}$, während LUKAS (7) $50\text{ }\mu\text{m}$ als größten Teilchendurchmesser für vertretbar hält. DODEN und BÖCKER (4) geben eine maximale Teilchengröße von $50\text{ }\mu\text{m}$ an, sofern nicht nur größere Einzelteilchen sondern auch Nester und Agglomerate ausgeschlossen werden. MÜLLER und SEIDEL (6) halten eine Teilchengröße bis zu $60\text{ }\mu\text{m}$ für zulässig. Dies wird auch in etwa von RICHTER und KLEIN (17) gefordert, die als Norm vorschlagen, daß 95 % der Teilchen bis maximal $60\text{ }\mu\text{m}$ groß sein dürfen. SCHMID (8) und TROSE (9) sind nach einer Überprüfung der Meinung, daß dieser Vorschlag in der Praxis zu verwirklichen sei.

TAWASHI und SPEISER (10) fordern hingegen für Antibiotika in lipophilen Suspensionssalben einen maximalen Teilchendurchmesser von $20\text{ }\mu\text{m}$. RENZI (18) geht in seinen Forderungen noch weiter und schlägt als Norm vor, daß mindestens 80 % kleiner als $5\text{ }\mu\text{m}$, mindestens 98 % kleiner als $10\text{ }\mu\text{m}$ und 100 % kleiner als $20\text{ }\mu\text{m}$ sein sollen.

Es ist ohne Zweifel sinnvoll, die Partikeln in Augensalben so klein wie möglich zu halten. Man sollte jedoch versuchen, einen vernünftigen Kompromiß zwischen den verschiedenen Forderungen und den technischen Möglichkeiten zu finden.

Die Klassierung eines Pulvers für die von den Arzneibüchern geforderten Korngrößenbereiche ist jedoch mit den Siebsätzen der meisten Arzneibücher nicht möglich.

Bis auf DAB 7/DDR, BP 73 und USP XIX liegen die geringsten Maschenwerte der Siebe über $90\text{ }\mu\text{m}$. In Ph. Helv. VI, DeAB 9 und Ph. Hung. 6 werden Forderungen in bezug auf die Teilchengröße gestellt, jedoch können Pulver der benötigten Korngröße mit den angegebenen Sieben nicht klassiert werden.

Geringste Maschenweite von Arzneibuchsiebsätzen

Arzneibuch	Sieb-Nr.	Maschenweite
DAB 7/BRD	7	100 μm
DAB 7/DDR	X	50 μm
Ph. Helv. VI	VII	125 μm
DeAB 9	VI	150 μm
BP 73		53 μm
Ph. Hung. 6	VI	160 μm
USP XIX	400	37 μm
EuAB		90 μm

Es ist zu berücksichtigen, daß Klassierungen von Pulvern $< 40 \mu\text{m}$ nur als Naßsiegung durchzuführen sind. Für diese Zwecke ist dies jedoch kaum zu verwirklichen, da es bei Trocknung des Siebdurchganges erneut zu Agglomeraten kommen kann. Selbst wenn die Industrie Pulver für Augensalben mit der geforderten Korngröße liefern würde, wäre es dem Apotheker nur schwer möglich, eventuell auftretende Agglomerate wieder zu trennen.

Neben dieser Diskrepanz zwischen Forderungen und bestehenden Möglichkeiten werden auch zur Ausmessung der Teilchengröße in Augensalben verschiedene Methoden angegeben.

WINKLER und AWE (19) schlagen vor, die Augensalbe mit einer 8-fach vergrößernden Lupe zu betrachten. LUKAS (7) und PAGENSTECHER (3) haben bei verschieden starker Vergrößerung unter dem Mikroskop eine Auswertung der Präparate vorgenommen. Auch SPEISER sieht diese Methode als beste Ausmeßmöglichkeit eines Ausstriches an.

BÜCHI und SCHLUMPF (20) empfehlen, daß die Salben in dünnem Ausstrich auf einem Objektträger unter dem Mikroskop bei 140-facher Vergrößerung durchgemustert werden. BRENNER (21) schreibt, daß die Homogenität nach dünnem Ausstreichen auf einem Objektträger bei 60-facher Vergrößerung betrachtet werden soll. Es dürfen keine Wassertropfen, Pulvernester und Einzelteilchen oder kristalline Ausscheidungen feststellbar sein.

Einer der Autoren weist darauf hin, daß diese herkömmliche Ausstrichmethode zur Teilchengrößenbestimmung Fehler aufweist.

VOGELSANG schreibt in seiner Arbeit (2): "Da bei der Präparierung von Salbenpräparaten für die mikroskopische Betrachtung Deckgläschen aufgelegt werden und zwecks Erzielung eines lichtdurchgängigen Objektes eine möglichst dünne Schichtdicke angestrebt werden muß, können größere Partikelchen im Untersuchungsobjekt durch den angewendeten Druck auf das Deckgläschen bereits zerdrückt werden. Die Körnchengröße ist daher bei grobdispersen Salben nicht ein absolut sicherer Maßstab. Da ferner die Schichtdicke leicht variieren kann, ist auch die Körnchendichte pro Gesichtsfeld nicht als vergleichbar anzusehen."

Dieser Ansicht ist nicht voll zuzustimmen, da durch den Andruck des Deckgläschens zwar eine Zerstörung von Agglomeraten jedoch nicht die Veränderung mehrerer größerer Partikeln möglich ist. Das Gesamtbild des Präparates wird somit teilweise verändert.

Aufgrund dieser Veröffentlichung stellt sich die Frage, ob nicht noch andere Parameter die Bestimmung der Teilchengröße in Salben beeinflussen können. Als mögliche Parameter kommen die Brechungsindices der Grundlagen sowie die Brechungsindices der Arzneistoffe in Betracht.

Neben den bereits erwähnten Meßmethoden seien noch die Methoden nach USP XVIII¹⁾ und die AR-II-Methoden²⁾ zur Teilchengrößenbestimmung aufgeführt. Es sind jedoch auch hier Fehlerquellen zu beobachten, die kaum eine genaue Überwachung der Forderungen gewährleisten.

1) Man gibt die Augensalben in eine Petrischale, läßt sie bei 85°C zwei Stunden im Trockenschrank stehen. Nach dem Erstarren dreht man die Petrischale um und betrachtet die Grenzfläche zwischen Proben und Glas bei gleichzeitigem Durchlicht und Auflicht im Winkel von 45°.

Die Methode wurde durch ein Addendum auf Metallsplitter beschränkt. Auch die USP XIX prüft nach diesem Verfahren nur auf Metallsplitter.

2) Die Bezeichnung ist auf die im Application Report II (Millipore) erwähnte Methode zur Feststellung von Teilchen in Flüssigkeiten bezogen. Auf Salben übertragen werden die Teilchen nach dem Auswaschen der Salbengrundlage mit Petroläther über ein Membranfilter ausgezählt.

Es besteht hier die Gefahr des Anlösen der Teilchen durch Petroläther.

2. Zielsetzung

Aufgrund der in der Einleitung erwähnten Probleme sollte in dieser Arbeit versucht werden, die bisherigen Methoden zur Teilchengrößenbestimmung kritisch zu durchleuchten und eine neue Methode zu erarbeiten, die eine genauere Aussage über Korngröße und Verteilung gestattet.

Die bei der AR-II-Methode möglichen Lösungsvorgänge und die eventuelle Zerstörung von Agglomeraten bei der Herstellung von Quetschpräparaten sollten vermieden werden. Es sollte auch geprüft werden, ob die Brechungsindices von Grundlagen und Arzneistoff einen Einfluß auf die Genauigkeit der Bestimmung haben.

Ausgangspunkt zu letzterer Überlegung war das Verfahren zur Bestimmung von Brechungsindices kristalliner Stoffe nach der Einbettungsmethode (Immersion), das in der Kristallographie angewendet wird (22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Diese Methode beruht darauf, daß die Konturen eines Kristalles in einer Flüssigkeit scharf und deutlich erscheinen, wenn die Brechungsindices von Flüssigkeit und Kristall stark voneinander abweichen.

Je ähnlicher die Brechungsindices sind, desto schwächer werden die Umrisse des Kristalls. Bei Gleichheit beider Brechungsindices ist der Kristall optisch ausgelöscht. Es wäre möglich, daß auch bei Salben eine Übereinstimmung der Brechungsindices von Grundlage und eingearbeiteter Arzneistoffe auftritt. In diesem Falle würde die Salbe "optisch leer" erscheinen, obwohl Kristalle vorhanden sind.

Da die meisten Arzneistoffe aufgrund ihrer Kristallstruktur mehrere (bis zu drei) Brechungsindices besitzen, könnte es auch vorkommen, daß in einer Salbengrundlage einmal nur die Teilchen zu sehen sind, deren von der Grundlage abweichende Brechungsindices aufgrund ihrer Lage optisch wirksam werden, während Kristalle in anderer Lage ausgelöscht würden. Zum anderen könnten bei entsprechender Position nur die Flächen eines Kristalls sichtbar werden, deren zugehöriger Brechungsindex von dem der Grundlage abweicht. Beide Phänomene führen zwangsläufig zur Fehlbestimmung von Teilchenzahl und Teilchengröße.

Um festzustellen, ob dies auftritt, mußten die Brechungsindices einiger wichtiger Arzneistoffe und Salbengrundlagen bestimmt werden.

3. Bestimmung der Brechungsindices von Arzneistoffen

3. 1. Funktionsprinzip der Bestimmungsmethoden

Zur Bestimmung der Brechzahlen der Arzneistoffe wurden die Untersuchungen im polarisierten Licht mit parallelem Strahlengang (orthoskopische Untersuchungen) in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- a) Erkennung der Doppelbrechung
- b) Bestimmung der Auslöschungsrichtung
- c) Bestimmung der Brechungsindices in doppelbrechenden Kristallen

Als Meßinstrument wurde ein Leitz-Polarisationsmikroskop mit Drehtisch (360°) verwendet.

Um möglichst paralleles Licht zu erzielen, wurde mit tiefgestelltem Kondensor gearbeitet. Werden zwischen die beiden gekreuzten Nicolischen Prismen des Polarisationsmikroskops ein oder mehrere Kristalle gebracht, so sind zwei Fälle möglich:

1. Bei einfachbrechenden (isotropen) Medien werden die aus dem Polarisator kommenden Lichtstrahlen bei ihrem Durchgang keine Verschiebung oder - bei schiefem Eintritt - nur eine Parallelverschiebung erfahren. Die Art der Schwingungsrichtung des aus dem Polarisator hervorgegangenen Lichtes wird nicht verändert. Am Analysator wird daher bei gekreuzten Nicols das gesamte Licht ausgelenkt, das Gesichtsfeld bleibt dunkel. Ein isotroper Kristall wird in keiner Stellung eine Aufhellung bewirken. Optisch isotrop sind regulär kristallisierte Festkörper, zudem Gläser, Flüssigkeiten und Gase. Zu den regulär kristallisierten Festkörpern gehören zum Beispiel: NaCl, NaBr, NaJ, KCl, KBr und KJ.
2. Befindet sich ein doppelbrechender (anisotroper) Kristall zwischen den gekreuzten Nicols, wird das vom Polarisator durchgelassene, parallel schwingende Licht (PP) in zwei senkrecht zu einander stehende, den Schwingungsebenen des Kristalls entsprechende Schwingungsrichtungen, zerlegt. Befinden sich diese beiden Schwingungsrichtungen (H_1H_1 und H_2H_2) in beliebiger Stellung zu den Schwingungsrichtungen der beiden Polarisatoren PP und AA, so wird das

Präparat je nach Größe des χ α mehr oder weniger hell erscheinen. (Abb. 1)

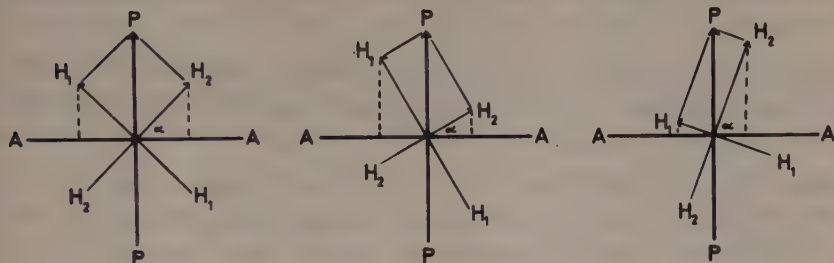


Abb. 1 - Lichtdurchgang durch einen Kristall -

Die beiden Wellen mit den Schwingungsrichtungen H_1H_1 und H_2H_2 durchsetzen mit verschiedenen Geschwindigkeiten den Kristall, verlassen ihn und gelangen mit einer bestimmten Phasenverschiebung in den Analysator. Dort werden die beiden Lichtfaktoren H_1H_1 und H_2H_2 auf dieselbe Schwingungsrichtung AA des Analysators projiziert und kommen zur Interferenz.

Liegen H_1H_1 und H_2H_2 parallel zu PP und AA so geht nur eine Welle mit derselben Schwingungsrichtung durch den Kristall und wird im Analysator ausgelenkt. Bei dieser Auslöschungstellung liegen in einem optisch anisotropen Kristallschnitt die Schwingungsrichtungen stets parallel den Schwingungsrichtungen der Polarisatoren.

Auslöschung und Aufhellung wechseln also bei einem anisotropen Kristall bei der Drehung um 360° um die Mikroskopachse viermal.

Abweichend von diesen für alle doppelbrechenden Kristalle gültigen optischen Eigenschaften haben hexagonale, trigonale und tetragonale Kristalle eine singuläre Richtung, in welcher sie sich wie optisch isotrope Substanzen verhalten (Fehlen der Doppelbrechung und Polarisation des Lichtes). Diese optische Isotropie ("Optische Achse") fällt zusammen mit der kristallographischen C-Achse. Hexagonale, trigonale und tetragonale Kristalle werden daher zu der Gruppe der optisch einachsigen Kristalle zusammengefaßt.

Bei beliebiger Position anisotroper, optisch einachsiger Kristalle zur Durchstrahlungsrichtung ist einer der beiden Brechungsindices im monochromatischen Licht konstant. Man nennt diesen den ordent-

lichen Brechungsindex n_w . Der zweite Brechungsindex variiert über alle Zwischenwerte von n_w bis zu einem extremen Brechungsindex, dem außerordentlichen Brechungsindex n_E . n_w und n_E sind die Hauptbrechungsindices.

In Richtung der einzigen optischen Achse durchstrahlte Kristalle zeigen als Brechungsindex n_w . Optisch einachsige anisotrope Kristalle haben also zwei Brechungsindices.

Rhombische, monokline und triklin Kristalle haben hingegen zwei singuläre Richtungen optischer Isotropie. Deswegen werden sie als optisch zweiachsige Kristalle bezeichnet. Die Variation der Brechungsindices bei optisch zweiachsigen Kristallen läßt sich mit Hilfe einer optischen Bezugsfläche (Indicatrix) erklären. Die Indicatrix der optisch zweiachsigen Kristalle ist ein dreiaxisches Ellipsoid, dessen Halbachsen die drei Hauptbrechungsquotienten n_α , n_β und n_γ sind. Als dreiaxisches Ellipsoid hat die Indicatrix drei Symmetrieebenen, die (n_γ, n_α) -, (n_γ, n_β) - und (n_β, n_α) - Ebene, auch optische Symmetrieebenen oder Hauptschnitte genannt. Durch jedes dreiaxische Ellipsoid lassen sich zwei Schnitte legen, die Kreise ergeben (Kreisschnittebenen). Diese liegen in der (n_γ, n_α) - Ebene, symmetrisch zur n_γ und n_α - Achse. Treffen Lichtwellen senkrecht auf diese Kreisschnittebenen, so erfolgt keine Doppelbrechung. Der Kristall verhält sich optisch isotrop. Der zugehörige Brechungsindex ist n_β . Die Kreisschnittebenen entsprechen den beiden optischen Achsen.

Die (n_γ, n_α) - Ebene wird als "Ebene der optischen Achsen", die auf der (n_γ, n_α) - Ebene senkrecht stehende optische Symmetrieachse als "optische Normale" bezeichnet.

Wird in Richtung einer der optischen Symmetrieachse beobachtet, so sind die beiden anderen Hauptbrechungsindices wirksam. Optisch zweiachsige anisotrope Kristalle haben also drei Brechungsindices ($n_\alpha < n_\beta < n_\gamma$).

Nachdem mit Hilfe von Polarisationsmikroskop und Drehtisch Isotropie bzw. Anisotropie des Kristalls bestimmt wurde, konnten nach der Immersionsmethode der oder die Brechungsindices ermittelt werden. Auch hier wurde wegen der Doppelbrechung mit polarisiertem Licht in parallelem Strahlengang gearbeitet.

Die Immersionsmethode beruht auf der Erscheinung der Totalreflexion an der Grenzfläche zweier Substanzen von verschiedenem Brechungsvermögen sowie auf der prismatischen Ablenkung und Farbzerstreuung des Lichtes durch Körper in niedriger brechender Umgebung. Die an der Grenze der verschiedenen Medien eintretende Summierung des Lichtes zeigt sich als schmale, helle Lichtlinie zwischen Kristall und Flüssigkeit. Man bezeichnet sie als BECKESche Linie.

Beim Heben des Tubus wandert die BECKESche Linie stets in das höher brechende Medium. Beim Senken in das schwächer brechende Medium. Man kann somit schnell ermitteln ob der Brechungsindex des zu untersuchenden Kristalls über oder unter dem der Flüssigkeit liegt.

Da bei isotropen Kristallen nur ein Brechungsindex vorliegt, war die Bestimmung dieses Wertes schnell und einfach nach der Immersionsmethode durchzuführen.

Bei anisotropen Kristallen mußte unterschieden werden, ob optisch einachsige oder zweiachsige Körper vorlagen. Um die Möglichkeit einer eventuellen Fehlererkennung des optischen Charakters eines Kristalles aufgrund der Durchstrahlung in Richtung seiner optischen Achse (optische Isotropie) zu vermeiden, wurden Pulver eingesetzt. Die Pulverteilchen nehmen in bezug auf die optische Achse verschiedene Lagen ein und eine Fehlinterpretation wird somit ausgeschlossen.

Das jeweils zu prüfende Pulver wurde auf einen Objektträger gebracht, ein Tropfen Immersionsflüssigkeit daraufgegeben und auf den Drehtisch des Mikroskops gelegt. Nach Einschalten des Analysators wurde das Präparat solange gedreht, bis Auslöschung eintrat. Der Analysator wurde ausgeschaltet und der Brechungsindex mit Hilfe von Immersionsflüssigkeiten bestimmt. Nach dem Wiedereinschalten des Analysators wurde das Präparat bis zur nächsten Auslöschungsstellung (90°) gedreht, der Analysator wieder ausgeschaltet und der zweite Brechungsindex bestimmt.

Diese Methode ist jedoch nur dann durchführbar, wenn optisch einachsige anisotrope Kristalle vorliegen, da hier der Brechungsindex in der optischen Achse (n_{β}) nicht mit einem der Doppelbrechungsindices identisch ist.

Um n_{β} zu bestimmen, mußte ein in der optischen Achse durchstrahlter Kristall vermessen werden. Diese Lage war an der optischen Isotropie

zu erkennen.

Bei allen Messungen wurde, um Fehler zu vermeiden, eine größere Anzahl von Kristallkörnern vermessen.

Da das Wechseln der Flüssigkeiten sehr zeitraubend war, wurde die Methode von EMMONS (33) angewendet. Er empfiehlt das Wechseln der Flüssigkeit durch Temperaturveränderung zu ersetzen. Hier muß eine Flüssigkeit eingesetzt werden, die einen großen Temperaturkoeffizienten des Brechungsindex besitzt.

Die Einbettungsflüssigkeiten bereiteten Schwierigkeiten (s. Tab. 2), da sich bei den organischen Flüssigkeiten und deren Mischungen die Löslichkeitsverhältnisse, Veränderlichkeit des Brechungsvermögens und der Konzentration störend bemerkbar machten.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurden die von HERZIG (34) empfohlenen Mischungen aus α - Monobromnaphthalin ($n_D^{20} = 1,658$) und Paraffinöl ($n_D^{20} = 1,482$) verwendet. Beide Flüssigkeiten sind vollkommen mischbar, gegeneinander chemisch indifferent, von hohem Siedepunkt und sehr geringem Lösungsvermögen gegenüber anderen organischen Substanzen. Die Mischungen zeigten nach zehnmonatiger Aufbewahrung keine Veränderungen des Brechungsindex und wurden bei diesen Bestimmungen mit verwendet.

Immersionsflüssigkeit	N_D	Immersionsflüssigkeit	N_D
Methylalkohol	1,33	Nitrobenzol	1,554
Wasser	1,333	Anisöl	1,56
Äthylalkohol	1,36	Monobrombenzol	1,561
Hexan	1,39	Anilin	1,58
Amylalkohol	1,40	Bromoform	1,590
Chloroform	1,45	Bittermandelöl	1,60
Tetrachlorkohlenstoff	1,466	Zimtöl	1,605
Glyzerin	1,47	Monojodbenzol	1,621
Rizinusöl	1,48	Schwefelkohlenstoff	1,63
Xylol	1,49	α -Monochlornaphthalin	1,639
Benzol	1,501	α -Monobromnaphthalin	1,658
Zedernholzöl	1,516	α -Monobromnaphthalin + Methylenjodid	1,70
Monochlorbenzol	1,527	Kaliumquecksilberjodid (konz.)	1,73
Äthylenbromid	1,536	Methylenjodid	1,74
Kreosot	1,54	Lösung von Schwefel in Methylenjodid (konz.)	1,800
Nelkenöl	1,544		

Tab. 2 - Die Brechungsindizes einiger Immersionsflüssigkeiten nach RINNE-BEREK und BELJANKIN-PETROW

	Vol ml		Vol ml	$n_D^{20^\circ\text{C}}$
Paraffin liqu.	10	α - Monobromnaphthalin	-	1,482
" "	9	"	1	1,498
" "	8	"	2	1,516
" "	7	"	3	1,532
" "	6	"	4	1,55
" "	5	"	5	1,568
" "	4	"	6	1,586
" "	3	"	7	1,604
" "	2	"	8	1,622
" "	1	"	9	1,640
" "	-	"	10	1,658

Tab. 3 - Brechungsindices von Paraffin liqu./ α - Monobromnaphthalin Mischungen -

Die Brechungsindices wurden vor jeder Messung mit dem Abbé-Refraktometer von Zeiss bei 20°C kontrolliert.

3. 2. Brechungsindices von Arzneistoffen, die in Augenarzneien vorkommen können

Einige der vorkommenden Substanzen sind bereits von BOLLAND (30), MAYRHOFER (32), KLEY (31) u.a. vermessen worden. Auch in USP XIV sind einige Brechungsindices angegeben. Es ist darauf hinzuweisen, daß die im DeAB angegebenen Werte nicht nach der Immersionsmethode, sondern nach der Glaspulvermethode von KOFLER (23) bestimmt wurden. Diese Werte waren für die durchgeführten Untersuchungen nicht zu verwenden, da es sich um die Lichtbrechung der Schmelzen handelt.

KOFLER benutzte zur Bestimmung der Lichtbrechung der Schmelze einen Glaspulversatz, der Brechungsindices von 1,3900 - 1,6718 aufweist. Die Bestimmungsmethode beruht auch hier auf der Erscheinung der BECKESchen Linie.

Man prüft eine Substanz so lange mit verschiedenen Glaspulvern, bis man zwei benachbarte Sorten gefunden hat, von denen die eine stärkere und die andere schwächere Lichtbrechung als die Schmelze besitzt.

Arzneistoffe	n_{α}	n_{β}	n_{γ}
Aethylmorphinhydrochlorid	1,557	-	-
Anaesthesinhydrochlorid	1,535	1,565	1,700
Atropin	1,555	-	1,595
Atropinhydrochlorid	1,580	-	1,610
Atropinsulfat	1,555	-	1,600
Aureomycinhydrochlorid	1,635	1,706	1,730
Benzylimidazolinhydrochlorid	1,586	1,604	1,700
Borsäure	1,340	1,456	1,459
Butacainsulfat	1,550	1,570	1,680
Calcium pantothenat	1,487	1,505	1,525
Cocain	1,490	-	1,600
Cocainhydrochlorid	1,570	1,594	1,618
Dihydrostreptomycinsulfat	1,552	1,558	1,566
Ephedrinhydrochlorid	1,530	1,603	1,638
Ephedrinsulfat	1,540	1,565	1,587
Epinephrin (Adrenalin-bitartrat)	1,555	-	1,733
Glucose Monohydrat	1,515	1,528	1,550
Homatropin	1,560	-	1,620
Homatropinhydrobromid	1,603	1,610	1,645
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	1,540	1,689	1,700
Kaliumchlorid	1,489	-	-
Kaliumjodid	1,667	-	-
Morphin	1,582	1,623	1,644
Morphinhydrobromid	1,570	-	1,630
Morphinhydrochlorid	1,540	1,590	1,635

Arzneistoffe	n_{α}	n_{β}	n_{γ}
Morphinsulfat	1,545	1,620	1,632
Morphin tartrat	1,540	-	1,640
Natriumchlorid	1,543	-	-
Natriumjodid	1,775	-	-
Narcotinhydrochlorid	1,525	1,687	1,697
Oxytetracyclinhydrochlorid	1,634	1,646	1,700
Penicillin-G-Natrium	1,550	1,609	1,620
Physostigmin	1,540	-	1,660
Physostigminhydrobromid	1,625	-	1,640
Physostigminhydrochlorid	1,550	-	1,560
Physostigminealicylat	1,559	-	1,649
Pilocarpinhydrochlorid	1,515	1,570	1,594
Pilocarpinnitrat	1,475	1,588	1,608
Pilocarpinsalicylat	1,559	-	1,649
Pilocarpinsulfat	1,550	-	1,615
Procainhydrochlorid	1,540	1,556	1,700
Scopolaminhydrobromid	1,568	-	1,586
Sulfacetamid	1,559	1,564	1,700
Sulfanilamid	1,500	1,674	1,700
Sulfathiazol	1,674	1,685	1,700
Sulfisomidin	1,590	1,660	1,700
Tetracainhydrochlorid	1,488	1,733	1,733
Vitamin A	1,532	1,634	1,700

Da der Brechungsindex der Schmelze mit steigender Temperatur abnimmt, während der der Gläser unverändert bleibt, nimmt man nun das Glaspulver mit dem niedrigeren Index. Unmittelbar nach dem Schmelzen ist die Schmelze höher lichtbrechend als die Glassplitter, bei weiterem Erhitzen nimmt der Brechungsindex der Schmelze ab, die BECKE'sche Linie und die Glassplitter werden immer undeutlicher, um schließlich bei Temperaturübereinstimmung ganz zu verschwinden. Bei weiterem Temperaturanstieg tauchen die Glassplitter wieder auf und die BECKE'sche Linie zeigt das umgekehrte Verhalten wie vorher.

Der angegebene Wert: 1,500 bei 121°C - 122°C ist wie folgt zu verstehen: Bei 121°C ist die Schmelze noch höher brechend und bei 122°C niedriger brechend. Zwischen 121°C und 122°C besteht also Brechungsgleichheit.

4. o. o. Bestimmung des Brechungsindex von Vaseline

Da Vaseline als Grundlage für die meisten Augensalben sowohl alleine als auch im Gemisch mit anderen Hilfsstoffen Verwendung findet, ist sie für diese Untersuchungen besonders interessant.

In der üblichen Nomenklatur der Salben wird Vaseline nach einem Vorschlag von MÜNZEL als plastisches Nebenvalenzgel bezeichnet. Kolloidchemiker wie G. LIETZ (35, 36) sehen in Vaseline jedoch eine "hochviskose Dispersion vom Typus fest/flüssig."

Gegen die Anschauung von LIETZ spricht eine Reihe von Befunden. FÜHRER (37) und SUCKER und Mitarbeiter (38, 39, 40, 41, 42) treten als Verfechter der MÜNZEL'schen Geltheorie auf und belegen dieses. So führt SUCKER (42) an, daß das völlig unterschiedliche rheologische Verhalten von ungesichertem und gesichertem Vaseline für eine Dispersion fest/flüssig nicht erklärbar ist. Ferner stellte er nach dem Vermessen von Vaseline-mischungen mit hart- bzw. dickflüssigem Paraffin fest, daß Vaseline nicht eine einfache Dispersion fester Bestandteile in flüssigem Medium ist, sondern daß Wechselwirkungen auftreten, die zu Mischkristallen oder Nebenvalenzaggregaten führen. Er erklärt dies durch den Umstand, daß durch den Zusatz fester Paraffine der Anteil flüssiger Phase überproportional absinkt und nach Zusatz flüssiger Paraffine weniger als erwartet wieder ansteigt, wie der höhere Feststoffanteil und die zu kleine Zunahme der Ölzahlen zeige (42). Die

weiteren Strukturgruppenergebnisse weisen nach SUCKER auf einen Strukturaufbau aus Fransenmicellen hin. Er erklärt dies wie folgt:

Aus eventuellen submikroskopisch mikrokristallinen Bereichen ragen amorphe Fransen heraus, die in einen anderen kristallinen Bereich erneut eingebaut sind. Dadurch kann bei Vaseline ein dreidimensionales Netzwerk entstehen, in welchem die flüssige Phase eingeschlossen wird. Da diese mikrokristallinen Bereiche durch verschiebbare hydrophobe Bindungen gebildet werden, sind sowohl die unterschiedliche Ölbindung als auch die rheologischen Eigenschaften verständlich: Bevorzugtes kristallines Erstarren n-paraffinischen Vaselins im ungescherten Zustand und großer Strukturzusammenbruch bei Scherung; Bildung von Fransenmicellen durch Isoparaffine in zügigem Vaseline und geringer Strukturzusammenbruch beim Scheren. Die von FÜHRER (37) bereits nach mikroskopischer Betrachtung erhobene Hypothese der Fransenmicellen findet durch die Strukturgruppenanalyse von SUCKER ihre Bestätigung.

Die Messungen des Brechungsindex von Vaseline wurden bei 20°C im Abbé-Refraktometer vorgenommen, da bei dieser Temperatur auch die Teilchengrößenbestimmung durchgeführt wird.

In der Literatur waren für Vaseline keine Brechungsindices, gemessen bei 20°C, angegeben. Die bislang veröffentlichten Werte wurden bei Temperaturen von 40°C, 60°C und 90°C (43, 44, 45, 46) gemessen. Eine Begründung für die Messung des Brechungsindex bei diesen Temperaturen geben SUCKER und SCHMIDT (38):

"Brechungsindex n_D bei 60°C, weil alle Proben bei dieser Temperatur flüssig waren".

4. 1. Bestimmung des Brechungsindex von Vaseline bei 20°C

Bei diesem Versuch traten bei 20°C zwei Brechungslinien auf. Die Linie mit dem niedrigeren Index (n_1) war schwächer, als die Linie (n_2) mit dem höheren Index.

Die Temperierung erfolgte mit einem Lauda Thermostaten. Als Lichtquelle wurde eine Na-Dampflampe verwendet.

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5031$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5028$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4962 / 1,5045$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4945 / 1,5034$$

Da durch die Vorbehandlung des Vaselins die Kristallite verschieden ausgerichtet werden können, wurden, um festzustellen inwieweit die Differenz der beiden Werte vom Auftragen abhängt, verschiedene Methoden angewendet.

Das Vaseline besitzt durch den Gehalt an Isoparaffinen eine gewisse Zähigkeit. Dies ermöglicht das bandförmige Auftragen der Substanz unter einer Scherbeanspruchung, die zu einer Ausrichtung der Kristallite führt.

Die zweite Möglichkeit besteht in dem Aufstreichen eines zuvor 15 Minuten gleichmäßig durchgearbeiteten Vaselins auf das Prisma. Zuletzt wurde das Vaseline ohne jede Vorbehandlung auf das Prisma aufgestrichen und vermessen.

Bandförmig:

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,496 / 1,5035 \quad \Delta n = 0,0075$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4955 / 1,503 \quad \Delta n = 0,0075$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5042 \quad \Delta n = 0,0077$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,496 / 1,5035 \quad \Delta n = 0,0075$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4955 / 1,503 \quad \Delta n = 0,0075$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4955 / 1,503 \quad \Delta n = 0,0075$$

$$\text{Mittelwert } \Delta n = 0,00753$$

Aufstreichen nach Vorbehandlung:

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4975 / 1,5038 \quad \Delta n = 0,0063$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4974 / 1,5038 \quad \Delta n = 0,0064$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4971 / 1,5035 \quad \Delta n = 0,0064$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4975 / 1,5038 \quad \Delta n = 0,0063$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4972 / 1,5034 \quad \Delta n = 0,0062$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,5072 / 1,5035 \quad \Delta n = 0,0063$$

$$\text{Mittelwert } \Delta n = 0,00632$$

Aufstreichen ohne Vorbehandlung:

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5032 \quad \Delta n = 0,0067$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4972 / 1,5025 \quad \Delta n = 0,0053$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4961 / 1,502 \quad \Delta n = 0,0059$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5042 \quad \Delta n = 0,0077$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,503 \quad \Delta n = 0,0065$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4972 / 1,503 \quad \Delta n = 0,0058$$

$$\text{Mittelwert } \Delta n = 0,00632$$

Bei bandförmig aufgetragenem Vaseline betrug die Differenz zwischen n_1 und n_2 0,0075. Von sechs Meßwerten lag nur einer nicht bei 0,0075. Diese Gleichmäßigkeit der Differenz läßt den Schluß zu, daß bei dieser Art des Auftragens eine Kristallitausrichtung erreicht wurde.

Bei dem vorbehandelten Vaseline war nur eine unwesentliche Schwankung des Δn -Wertes bei sechs Messungen festzustellen, jedoch lag der Δn -Wert wesentlich tiefer als bei dem bandförmig aufgetragenen Vaseline.

Durch die gleichmäßige Vorbehandlung (Scherung) waren die Kristallite in eine gleichmäßige Unordnung gebracht worden, die beim Aufstreichen nur geringfügig verändert wurde. Die Δn -Werte des unbehandelten Vaseline wiesen hingegen starke Schwankungen auf. Die Kristallite des Vaseline wurden hier je nach Stärke der Scherung beim Auftragen verschieden stark in Unordnung gebracht. Während beim Δn -Wert 0,0077 eine gleichmäßige Kristallitenausrichtung erreicht wurde, trat bei $\Delta n = 0,0053$ eine noch stärkere Unordnung in Erscheinung als bei dem vorbehandelten Vaseline.

Bemerkenswert war, daß die n_1 -Werte bei dem vorbehandelten Vaseline wesentlich höher lagen, als bei dem bandförmig aufgetragenen. Dies spricht dafür, daß die Doppelbrechung des Vaseline von der Wechselwirkung zwischen kristalliner und flüssiger Phase abhängig ist. Beim bandförmigen Auftragen war der flüssige Anteil stärker gebunden, als nach der Scherung, bei der ein Teil der Bindungen gelöst wurde.

Die Veränderungen der Brechzahlen des Vaseline beim Scheren lassen sich nach der Theorie von LIETZ - Vaseline ist eine Dispersion fest/flüssig - nicht erklären, da bei einer Messung des Brechungsindex einer normalen Dispersion fest/flüssig vor und nach einer Scherung die gleichen Werte auftreten, während bei Vaseline eine Veränderung eintritt. Von der Zusammensetzung des Vaseline (70 % - 90 % flüssige Phase / 10 % - 30 % feste Phase) ist diese Substanz dem dispersen System fest/flüssig zuzuordnen. Die Brechzahlveränderung spricht hingegen dafür, daß die Verhältnisse vom Normalfall der Dispersion fest/flüssig abweichen. Die Theorien von SÜCKER und FÜHRER, die eine Bindung der flüssigen Phase im dreidimensionalen Kristallitgerüst des Vaseline erläutern, geben eher eine Erklärung des Vorganges ab.

Durch die Scherung werden aus dem Kristallitgerüst Paraffine mit verschiedener Kettenlänge freigesetzt. Diese gehen in die flüssige Phase über. Damit verändert sich die Zusammensetzung der flüssigen Phase und somit auch ihr Brechungsindex. Auch die Tatsache, daß sich die Brechungsindices des vorbehandelten Vaseline nach 24-stündigem Stehen veränderten, spricht dafür. Während die n_1 -Werte absanken, stieg n_2 schwach an. Δn erhöhte sich auf 0,0070 - 0,0074. Das Gelgerüst hatte sich stabilisiert. Bei dieser Stabilisierung wurde ein Teil der flüssigen Phase wieder in die Kristallitstruktur eingela-

gert, so daß es zu einer Veränderung der Brechungsindices kam.

Vorbehandeltes Vaseline nach 24 Stunden

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4968 / 1,5041 \quad \Delta n = 0,0073$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4965 / 1,5039 \quad \Delta n = 0,0074$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4968 / 1,5038 \quad \Delta n = 0,0070$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4967 / 1,5041 \quad \Delta n = 0,0074$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4968 / 1,5040 \quad \Delta n = 0,0072$$

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4966 / 1,5039 \quad \Delta n = 0,0073$$

Es besteht also ein Zusammenhang zwischen Mehrphasenrefraktion und Kristallitaurichtung.

4. 2. Erfassung des Temperatureinflusses auf die Mehrphasenrefraktion

Da in der Literatur für 60°C und 90°C jeweils nur ein Brechungsindex angegeben war, sollte festgestellt werden, bis zu welcher Temperatur die Mehrphasenrefraktion auftritt und ob beim Abkühlen der Schmelze die gleichen Werte erhalten werden, wie beim Aufschmelzen.

Die vorhergehenden Ergebnisse ließen den Schluß nahe liegen, daß sowohl Brechungsindices als auch die Differenz andere Werte einnehmen würden, da beim Erstarren die Kristallite eine andere Ausrichtung einnehmen können, als beim Aufschmelzen vorhanden war.

Bei dem Versuch wurde dieselbe Geräteanordnung wie bei 4. 1. verwendet. Die Temperatur wurde langsam um jeweils 10°C erhöht bzw. gesenkt. Das Vaseline wurde bandförmig aufgetragen. (s. Abb. 2)

Die Messung zeigte unterschiedliche Werte bei Aufschmelzen und Abkühlen. Bemerkenswert war jedoch, daß der niedrigere Brechungsindex (schwächere Linie) n_1 bei 20°C nach Aufschmelzen und Wiedererstarren den gleichen Wert einnahm, wie beim Auftragen, während der höhere Brechungsindex n_2 einen niedrigeren Wert einnahm.

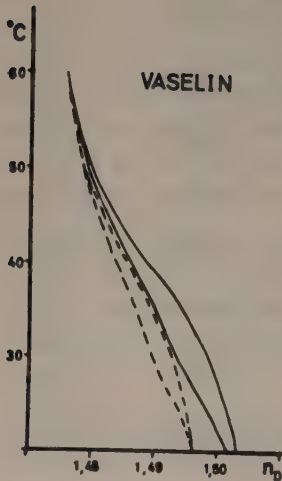


Abb. 2

ansteigend	
$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,496 / 1,5035$	$\Delta n = 0,0075$
$n_D^{30^\circ\text{C}} = 1,4928 / 1,4982$	$\Delta n = 0,0054$
$n_D^{40^\circ\text{C}} = 1,4859 / 1,4886$	$\Delta n = 0,0032$
$n_D^{50^\circ\text{C}} = 1,4785 / 1,4795$	$\Delta n = 0,0010$
$n_D^{60^\circ\text{C}} = 1,4755$	

abfallend	
$n_D^{60^\circ\text{C}} = 1,4755$	
$n_D^{50^\circ\text{C}} = 1,4785 / 1,4793$	$\Delta n = 0,0008$
$n_D^{40^\circ\text{C}} = 1,4835 / 1,4857$	$\Delta n = 0,0022$
$n_D^{30^\circ\text{C}} = 1,4895 / 1,4933$	$\Delta n = 0,0038$
$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4960 / 1,5015$	$\Delta n = 0,0055$

Eine Erklärung ist darin zu sehen, daß die Kristallite nach dem Wiedererstarren eine andere Ausrichtung als beim Auftragen eingenommen haben. Für das bandförmige aufgetragene Vaseline betrug $\Delta n = 0,0075$, während nach dem Kristallisieren ein Δn -Wert eingenommen wurde, der unter dem des vorbehandelten Vaselins liegt. Dies spricht dafür, daß n_2 hauptsächlich von der kristallinen Phase bestimmt wird.

4. 3. Feststellung des Auftretens von Mehrphasenrefraktion bei anderen Grundlagen

Da auch bei anderen Substanzen eine Kristallitstruktur unter dem Mikroskop erkennbar war, sollte nun geprüft werden, ob auch hier eine Mehrphasenrefraktion auftritt. Hierzu dienten zunächst Kunstvaselintypen, die nach verschiedenen Vorschriften hergestellt wurden. Hier sind ebenso wie im Vaseline n -Paraffine vorhanden. Die durch die nicht vorhandenen iso-Paraffine fehlende Zügigkeit wurde durch

Zusatz von Oppanol erhalten. Auch eine Plastibase, die Prof. Nürnberg freundlicherweise zur Verfügung gestellt hatte, wurde überprüft.

4. 3. 1. Herstellung einiger Kunstvaselintypen auf Paraffin/Oppanolbasis und Überprüfung auf Mehrphasenrefraktion

Grundlage		Tropfpkt.	Erstarr. pkt.	Mehrphasenrefrak- tion 20°C
Oppanol B 15	3,0 g			
Paraffin.perliqu.	47,0 g	42,5°C	41,0°C	keine
Paraffin.durum	15,0 g			
Oppanol B 50	4,0 g	ca.		
Paraffin.subliqu.	41,0 g	25,0°C	30,5°C	keine
Oppanol B 50	1,0 g			
Paraffin.subliqu.	39,0 g	27,0°C	32,0°C	keine
Paraffin.durum	10,0 g			
Oppanol B 200	1,5 g			
Paraffinum durum	3,5 g		35,5°C	keine
Plastibase (Nürnberg)				keine

Trotz der Kristallitstruktur der Grundlagen war bei 20°C und höherer Temperatur keine Mehrphasenrefraktion festzustellen. Der Grund für die Mehrphasenrefraktion mußte also noch andere Ursachen haben als nur die Lichtbrechung an Kristalliten, die verschieden optisch ausgerichtet sind.

4. 3. 2. Wollwachs

Da Wollwachs in Augensalben neben Vaseline und Paraffinum liquidum Verwendung findet, sollte geprüft werden, ob auch diese Substanz Mehrphasenrefraktion aufweist. Die Substanz wurde bei 20°C auf das Prisma aufgetragen und der Brechungsindex sowohl beim Erwärmen auf 60°C als auch beim Abkühlen gemessen.

P r o b e n

Temperatur		1.	2.	3.
20°C	n_1	1,4952	1,494	1,4955
	n_2	1,4985	1,498	1,4982
	Δn	0,0033	0,004	0,0027
25°C	n_1	1,4931	1,4925	1,4939
	n_2	1,4961	1,4970	1,4968
	Δn	0,0030	0,0045	0,0029
30°C	n_1	1,4910	1,4905	1,4918
	n_2	1,4935	1,4935	1,4939
	Δn	0,0025	0,0030	0,0021
35°C	n_1	1,4885	1,4880	1,4889
	n_2	1,4905	1,4905	1,4908
	Δn	0,0020	0,0025	0,0019
40°C	n_1	1,4851	1,4845	1,4858
	n_2	1,4871	1,4868	1,4873
	Δn	0,0020	0,0023	0,0015
45°C	n_1	-	-	1,4810
	n_2	1,481	1,481	1,4819
	Δn	-	-	0,0009
50°C	n	1,4782	1,4782	1,4782
60°C	n	1,4745	1,4738	1,4738
55°C	n	1,4740	1,4738	1,4738
50°C	n	1,4755	1,4750	1,4751
45°C	n	1,4772	1,4770	1,4769
40°C	n	1,4790	1,4790	1,4789
35°C	n	1,4841	1,4840	1,4842
25°C	n	1,4881	1,4880	1,4881
20°C	n	1,4920	1,4920	1,4920

Die Brechungsindizes bei 20°C waren bei den drei Meßreihen sowohl bei n_1 als auch bei n_2 fast identisch. Während bei den Proben eins und zwei bereits bei 45°C nur noch ein Brechungsindex gemessen wurde, trat dies bei der dritten Probe erst bei 50°C ein.

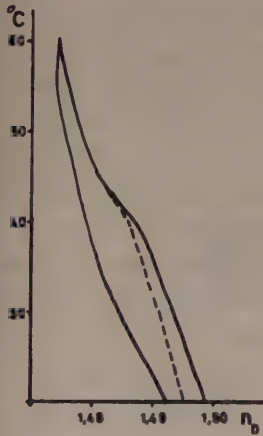


Abb. 3 Wollwachs
Probe 1

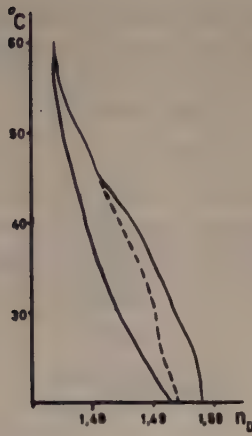


Abb. 4 Wollwachs
Probe 2

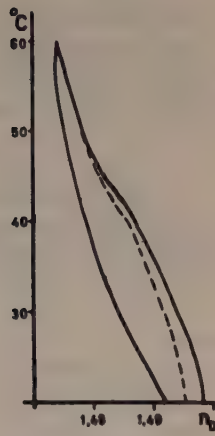


Abb. 5 Wollwachs
Probe 3

Beim Erstarren der Schmelze war bei keiner der Proben ein zweiter Brechungsindex festzustellen. Die Indices aller drei Proben waren jedoch bis auf den Wert bei 60°C fast gleich. Anfangs- und Endwerte der einzelnen Messungsreihen stimmten jedoch nicht überein. Dies sprach für eine Veränderung der Ausrichtung der Kristallite gegenüber dem Auftragen. Es zeigte sich auch hier, daß die Ausrichtung einen wesentlichen Einfluß auf den Brechungsindex hat. Nach 24-stündigem Stehenlassen der Proben bei 20°C war eine gleichmäßige Veränderung des Brechungsindex bei allen drei Proben festzustellen.

	1	2	3
$n_D^{20^\circ\text{C}}$	= 1,495	= 1,495	= 1,4951

Die Werte entsprachen in etwa den Anfangswerten. Da jedoch die Mehrphasenrefraktion nicht wieder aufgetreten war, wurde der Versuch unternommen durch Öffnen und Schließen des Refraktometers die Proben zu scheren.

Nach der ersten Scherung trat bei allen Proben die Mehrphasenrefraktion wieder auf. Da die Werte nicht identisch waren, wurde versucht, ob durch mehrfache Scherung einheitliche Werte erhalten werden konnten.

Leider war Probe eins nach dem zweiten Scheren und Probe zwei nach dem dritten Scheren nur noch sehr schlecht abzulesen.

Probe drei hingegen ergab auch nach der vierten Scherung noch ablesbare Werte.

P r o b e n

	1.	2.	3.
1. Scherung	$n_2 = 1,4975$ $n_1 = 1,4939$	$n_2 = 1,4968$ $n_1 = 1,4935$	$n_2 = 1,4968$ $n_1 = 1,4939$
2. Scherung	-	$n_2 = 1,4975$ $n_1 = 1,4935$	$n_2 = 1,4971$ $n_1 = 1,4939$
3. Scherung	-	-	$n_2 = 1,4971$ $n_1 = 1,4939$
4. Scherung	-	-	$n_2 = 1,4973$ $n_1 = 1,4939$

Es zeigte sich, daß durch die Scherung die Ausrichtung der Kristallite verändert wird. Die Kristallite nahmen verschiedene Ausrichtungen ein und bewirken so die Mehrphasenrefraktion. Die Probe drei zeigte, daß die Kristallite, wenn sie eine stabile Ausrichtung eingenommen haben, diese trotz mehrfacher Scherung nicht oder nur sehr wenig ändern. Die Mehrphasenrefraktion hängt also von der Ausrichtung der Kristallite ab.

4. 3. 3. Mischung 15 % Aerosil/Mygliol 812

Hier waren zwar unterschiedliche Brechungsindices beim Schmelzen bzw. Erstarren zu finden, es trat jedoch auch nach Scherung keine Mehrphasenrefraktion auf. (Abb. 8)

4. 3. 4. Mischung Cetylalkohol/Paraffinum perliquidum

Diese Mischung wird von FÜHRER (47) als Modellsystem für Gele verwendet. Auch hier liegt eine Kristallitstruktur vor, worauf FÜHRER die Kohärenz der festen Phase und damit die Gelnatur des Systems begründet.

Es wurden nun zwei Mischungen, eine mit 6 % Cetylalkohol (Abb. 6) eine mit 12 % Cetylalkohol (Abb. 7) nach der genannten Methode vermessen. Jedoch trat bei keiner Mischung, auch nicht nach mehrfachem Scheren, eine Mehrphasenrefraktion auf.

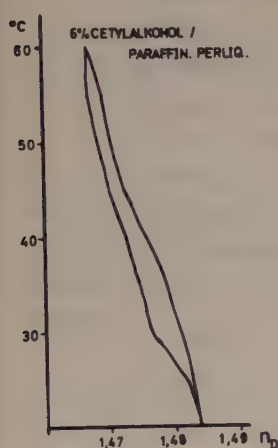


Abb. 6

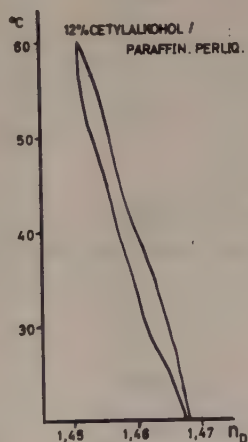


Abb. 7

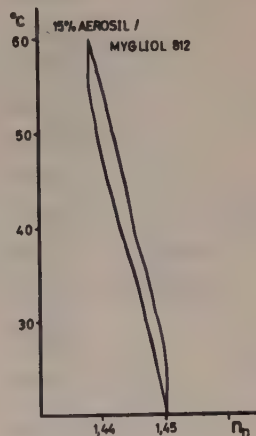


Abb. 8

4. 4. Untersuchung verschiedener Vaseline Typen

Es wurden verschiedene Vaseline Typen der Firma Fauth auf ihre Mehrphasenrefraktion untersucht. Die Meßmethode war dieselbe wie bei 4. 3. .

4. 4. 1. Vaseline Fauth oo2 technische Ware

Es handelte sich hierbei um eine technische Qualität, die in bezug auf Reinheit nicht den Anforderungen des DAB 7 entspricht. Der Tropfpunkt dieses Vaselins lag bei 63°C.

20°C	$n_1 = 1,5386$ $n_2 = 1,5465$ $\Delta n = 0,0079$	20°C	$n_1 = 1,5311$ $n_2 = 1,5425$ $\Delta n = 0,0114$
25°C	$n_1 = 1,5375$ $n_2 = 1,5452$ $\Delta n = 0,0077$	25°C	$n_1 = 1,5287$ $n_2 = 1,5368$ $\Delta n = 0,0081$
30°C	$n_1 = 1,5346$ $n_2 = 1,5409$ $\Delta n = 0,0063$	30°C	$n_1 = 1,5225$ $n_2 = 1,5308$ $\Delta n = 0,0073$
35°C	$n_1 = 1,5304$ $n_2 = 1,536$ $\Delta n = 0,0056$	35°C	$n_1 = 1,5202$ $n_2 = 1,5259$ $\Delta n = 0,0057$
40°C	$n_1 = 1,5242$ $n_2 = 1,5289$ $\Delta n = 0,0047$	40°C	$n_1 = 1,5175$ $n_2 = 1,5194$ $\Delta n = 0,0019$
45°C	$n_1 = 1,52$ $n_2 = 1,5225$ $\Delta n = 0,0025$	45°C	$n = 1,5158$
50°C	$n = 1,5172$	50°C	$n = 1,519$
55°C	$n = 1,5120$	55°C	$n = 1,5098$
60°C	$n = 1,5085$	60°C	$n = 1,5085$

Die Anfangs- und Endwerte der Meßreihe stimmten nicht überein. Der niedrigere n_1 -Wert nach dem Abkühlen auf 20°C läßt sich damit erklären, daß nach dem Erstarren ein größerer Anteil an flüssiger Phase in die Kristallitstruktur eingebaut war, als nach dem Scheren beim Auftragen. Demzufolge lag eine in sich veränderte Struktur vor. Dies entspricht dem unterschiedlichen Viskositätsverhalten von aus der Schmelze erstarrtem und kaltgerührtem Vaseline. Aus der Schmelze erstarrtes Vaseline ist, da die flüssige Phase fester in die Kristallitstruktur eingebaut ist, wesentlich zäher.

Nach dem Scheren der erstarrten Masse, durch Öffnen und Schließen des Refraktometers, mußte demnach der Wert für n_1 wieder ansteigen und die Werte n_2 und Δn sich verringern. Der n_1 -Wert stieg von 1,5311 auf 1,534 an. Es wurden also durch das Scheren Bindungen des Gelge-

rüstes gelockert bzw. zerstört und damit ein Teil der flüssigen Phase wieder frei.

Nach Scherung

$$n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,534 / 1,542 \quad \Delta n = 0,008$$

Während des Erstarrens des Vaselins trat bei 30°C und 25°C im Refraktometer eine helle Linie n_x zwischen n_1 und n_2 auf.

30°C	$n_1 = 1,5225$	25°C	$n_1 = 1,5287$
	$n_x = 1,5293$		$n_x = 1,5350$
	$n_2 = 1,5308$		$n_2 = 1,5368$

Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten wäre, daß es sich hier um den Brechungsindex einer Übergangsphase handelt, die gerade kristallisiert und sich nicht optisch einachsig sondern zweiachsig verhält.

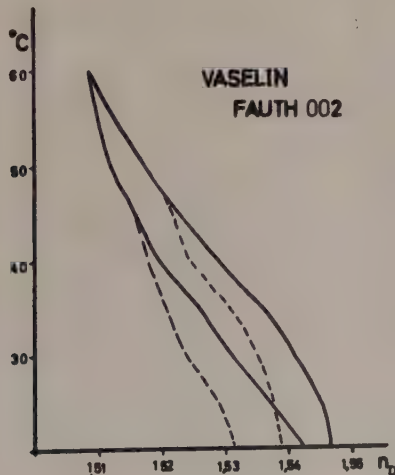


Abb. 9

4. 4. 2. Fauth FC 52 gelbes Vaseline DAB 7

$\varnothing_C$	n_1	n_2	Δn
10 $^\circ$	1,4935	1,5032	0,0097
14 $^\circ$	1,492	1,500	0,0080
19 $^\circ$	1,49	1,4975	0,0075
23 $^\circ$	1,4869	1,4945	0,0076
25 $^\circ$	1,485	1,491	0,0060
28 $^\circ$	1,4828	1,4881	0,0053
33 $^\circ$	1,4798	1,4835	0,0037
37 $^\circ$	1,4772	1,4795	0,0023
38 $^\circ$	1,477	1,479	0,0020
39 $^\circ$	1,4762	1,478	0,0018
40 $^\circ$	1,4755	1,4775	0,0020
41 $^\circ$	1,475	1,4768	0,0018
42 $^\circ$	1,4745	1,4758	0,0013
43 $^\circ$	1,474	1,475	0,0010
44 $^\circ$	1,4732	1,4745	0,0013
45 $^\circ$	1,473	1,4739	0,0009
46 $^\circ$	1,472	1,4728	0,0008
47 $^\circ$	1,4718	1,4721	0,0003
48 $^\circ$	1,4712		-
49 $^\circ$	1,4708		-
50 $^\circ$	1,4691		-

n_1	n_2	Δn
-	-	-
-	-	-
1,4873	1,4963	0,0090
1,485	1,492	0,0070
-	-	-
1,4815	1,4865	0,0050
1,4785	1,4811	0,0036
1,4758	1,4779	0,0021
1,4751	1,4768	0,0017
1,4743	1,4761	0,0018
1,4741	1,4751	0,0010
1,4734	1,4745	0,0011
1,4728		-
1,4725		-
1,4715		-
1,471		-
1,4705		-
1,4700		-
1,4695		-
1,4691		-
1,4691		-

4. 4. 3. Fauth FC 62 gelbes Vaseline DAB 7

$\varnothing_C$	n_1	n_2	Δn
10 $^\circ$	1,4935	1,500	0,0065
20 $^\circ$	1,489	1,496	0,0070
25 $^\circ$	1,487	1,4925	0,0055
30 $^\circ$	1,4847	1,4898	0,0051
32 $^\circ$	1,4838	1,4875	0,0037
35 $^\circ$	1,4818	1,4855	0,0037
36 $^\circ$	1,4810	1,4840	0,0030
38 $^\circ$	1,4800	1,4832	0,0032
40 $^\circ$	1,4785	1,4818	0,0033
41 $^\circ$	1,4782	1,4810	0,0028
42 $^\circ$	1,4775	1,4802	0,0027
43 $^\circ$	1,4775	1,4796	0,0021
44 $^\circ$	1,4765	1,4786	0,0021
45 $^\circ$	1,4762	1,4778	0,0016
46 $^\circ$	1,4755	1,4765	0,0010
48 $^\circ$	1,4745	1,4751	0,0006
49 $^\circ$	1,4742	1,4748	0,0006
50 $^\circ$	1,4739	1,4742	0,0003
51 $^\circ$	1,4735		-

n_1	n_2	Δn
-	-	-
1,4898	1,4962	0,0064
1,4865	1,4929	0,0064
1,4832	1,4886	0,0054
1,4821	1,4875	0,0054
1,4805	1,4843	0,0038
-	-	-
1,4783	1,4810	0,0027
1,4776	1,4805	0,0029
1,4775	1,4802	0,0027
1,4766	1,479	0,0024
1,4760	1,4780	0,0020
1,4750	1,4770	0,0020
1,4745	1,4760	0,0015
1,4740	1,4752	0,0012
1,4735		-
1,473		-
1,473		-
1,4735		-

4. 5. Versuch zur Feststellung eines Zusammenhanges von Mehrphasenrefraktion und Tropf- bzw. Erstarrungspunkt

Um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen Tropf- bzw. Erstarrungspunkt der Vaseline Typen und der Mehrphasenrefraktion besteht, wurden die Mehrphasenrefraktionswerte bei 20°C, 40°C und 60°C und die Tropf- und Erstarrungspunkte der vorhandenen Vaseline Typen bestimmt und verglichen.

Es war jedoch kein direkter Zusammenhang festzustellen, wie aus Tabelle 4 zu ersehen ist.

Dies zeigte sich auch bei SUCKER und SCHMIDT (38), die keinen Zusammenhang zwischen den drei Größen feststellen konnten.

Vaseline Typ	Tropfpunkt	$n_1^{20^\circ\text{C}}$	$n_2^{20^\circ\text{C}}$	Diff. $n_1 - n_2$	$n_1^{40^\circ\text{C}}$	$n_2^{40^\circ\text{C}}$	Diff. $n_1 - n_2$	$n_D^{60^\circ\text{C}}$	Erstarrungspunkt
weiße Vaseline Optheim. (Wasserfuhr)	43,5°C	1,4802	1,4876	0,0074	1,4713	1,4727	0,0014	1,4615	44,5°C
gelbe Vaseline Import (Wasserfuhr)	47,0°C	1,4812	1,4898	0,0086	1,4668	1,4700	0,0032	1,4568	48,5°C
Fauth FC 01 weiß DAB 7	48,0°C	1,4815	1,4878	0,0063	1,4700	1,4734	0,0034	1,4580	50,0°C
weiße Vaseline Standard (Wasserfuhr)	48,5°C	1,4780	1,4845	0,0065	1,4665	1,4702	0,0037	1,4547	51,0°C
weiße Vaseline DAB 7 (Wasserfuhr)	49,0°C	1,4825	1,4910	0,0085	1,4678	1,4720	0,0042	1,4559	50,0°C
gelbe Vaseline DAB 7 (Wasserfuhr)	50,0°C	1,4910	1,4972	0,0062	1,4790	1,4832	0,0042	1,4690	52,5°C
Fauth FC 52 gelb DAB 7	50,0°C	1,4868	1,4920	0,0052	1,4749	1,4780	0,0031	1,4647	49,0°C
weiße Vaseline Import (Wasserfuhr)	50,0°C	1,4830	1,4897	0,0067	1,4716	1,4758	0,0042	1,4605	50,5°C
gelbe Vaseline Praktikum	50,0°C	1,4960	1,5010	0,0050	1,4835	1,4872	0,0037	1,4725	52,0°C
Fauth FC 11 weiß DAB 7	53,0°C	1,4785	1,4870	0,0085	1,4686	1,4713	0,0027	1,4555	53,0°C
Fauth FC 62 gelb DAB 7	54,0°C	1,4886	1,4945	0,0059	1,4792	1,4810	0,0018	1,4673	53,5°C
Fauth FC 031 technische Ware	55,0°C	1,4990	1,5010	0,0020	1,4875	1,4897	0,0022	1,4790	57,0°C
Fauth FC 002 technische Ware	63,0°C	1,5345	1,5440	0,0095	1,5195	1,5237	0,0042	1,5069	60,5°C
Hellfrisch Muster I	46,0°C	1,4835	1,4915	0,0080	1,4715	1,4745	0,0030	1,4601	48,0°C
Hellfrisch Muster II	44,0°C	1,4805	1,4880	0,0075	1,4702	1,4729	0,0027	1,4596	47,0°C
Hellfrisch Muster III	50,0°C	1,4855	1,4923	0,0068	1,4762	1,4805	0,0043	1,4660	52,0°C
He. Frisch Muster IV	46,5°C	1,4815	1,4895	0,0080	1,4700	1,4730	0,0030	1,4600	50,0°C

4. 6. Versuch zur Auffindung von Zusammenhängen von Mehrphasenrefraktion und rheologischem Verhalten

Da aufgrund der graphischen Auswertung der Mehrphasenrefraktionsmessung Kurven entstehen, die den rheologischen Meßkurven von Gelen ähnlich sind, wurde ein Versuch durchgeführt, der es gestattete, parallel Mehrphasenrefraktion und Viskositätsveränderung in Abhängigkeit von der Temperatur zu erfassen.

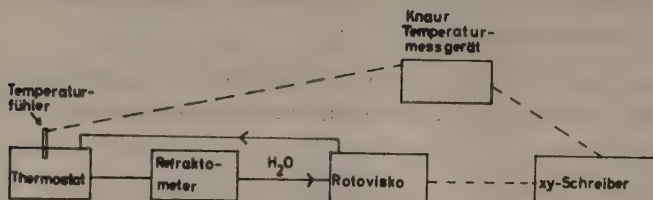


Abb. 1a Versuchsanordnung

Das Abbé-Refraktometer wurde normal abgelesen und per Hand nachreguliert, während die rheologische Veränderung in Abhängigkeit von der Temperatur von einem Schreiber notiert wurde. Der Nachteil der Versuchsanordnung war jedoch, daß zwar dasselbe Vaselin jedoch in zwei Proben gemessen wurde.

Es ist aus den erhaltenen Werten zu ersehen, daß die Mehrphasenrefraktion bei der Temperatur verschwindet, bei der der Übergang der Substanz in den idealviskosen Zustand erfolgte.

Bei der Messung mit abnehmender Temperatur war leider kein einheitlicher Wert für das Auftreten der Mehrphasenrefraktion und den Übergang der Substanz in die strukturviskose Phase zu finden.

Das Auftreten der Mehrphasenrefraktion lag zwischen 50°C - 45°C , während sich die Umwandlung aus der idealviskosen Phase zwischen 48°C und 38°C vollzog. Es waren also bei ein und demselben Vaselin keine einheitlichen Werte zu erhalten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß beim Wiederaufbau des Gelgerüstes durch die verschiedene Schichtdicke in den beiden Meßgeräten nicht die gleiche einheitliche Ausrichtung der Kristallite erfolgte. Auch SÜCKER und SCHMIDT (38) weisen daraufhin, daß die Messung im Rotationsviskosimeter nach dem Searle- oder Platte-Megel-Prinzip auf Schwierigkeiten

stößt. Durch ungenügende Adhäsion des Vaselins am Scherkörper treten Gleiteffekte auf. Die Notwendigkeit, das Vaseline in der Meßeinrichtung erstarren zu lassen, um Lufteinschlüsse zu vermeiden, ließ eine Reproduktion der Werte auf das Verhalten von aufgestrichenem Vaseline nicht zu.

Es steht jedoch fest, daß die Mehrphasenrefraktion nur im strukturviskosen Zustand des Gels auftritt, also dann, wenn das dreidimensionale Kristallgerüst besteht. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Kristallitstruktur und Mehrphasenrefraktion.

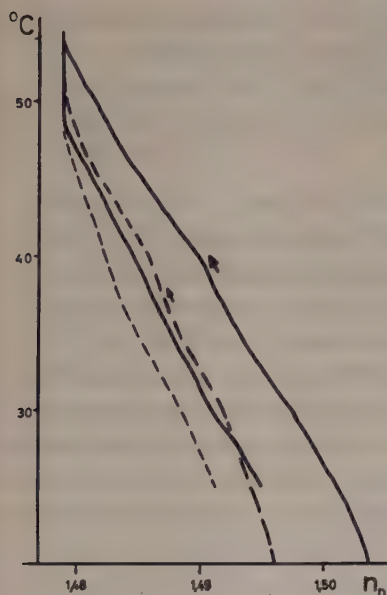


Abb. 11 Abhängigkeit der Mehrphasenrefraktion von der Temperatur

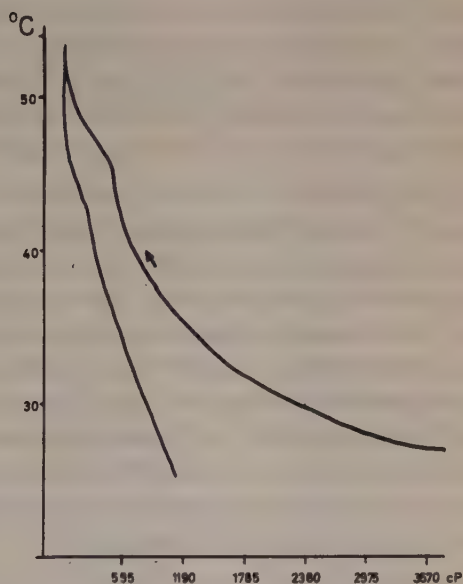


Abb. 12 Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur

4. 7. Auftrennung des Vaselins in iso- und n-Paraffin-Fractionen

Da Vaseline n- und iso-Paraffine enthält, sollte festgestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Mischungsverhältnis n/iso-Paraffinen und der Mehrphasenrefraktion besteht.

REISS (48) schreibt, daß z.B. zur Bewertung eines Vaselins die Kenntnis seines Gehaltes an n-Paraffinen von erheblicher Bedeutung sei. Man könne jedoch mit den herkömmlichen physikalischen Methoden, wie Bestimmung der Dichte, der Refraktion, des Erstarrungspunktes, der Viskosität usw. keine quantitative Aussage machen. Da iso-Paraffine im Handel nicht erhältlich waren, wurde das Vaseline nach einer Methode von W. HESSLER und G. MEINHARDT (49) in der Abwandlung von PRESTING und BOENKE (50) aufgetrennt.

Das Prinzip der Trennung von n- und iso-Paraffinen liegt in der Bildung von Einschlußverbindungen mit Harnstoff. Hierdurch kann man Gemische von verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffen aufgrund ihrer verschiedenen sterischen Struktur trennen. Die n-Paraffine, die einen Durchmesser von $4,9 \text{ \AA}$ haben, passen in die $5,25 \text{ \AA}$ weiten Kanäle des hexagonalen Harnstoff-Einschlußgitters und werden ab einer Kettenlänge von 6 C - Atomen eingeschlossen.

Da die iso-Paraffine bereits bei einer Methylverzweigung einen Durchmesser von $5,6 \text{ \AA}$ haben, werden diese nicht eingeschlossen und können somit abgetrennt werden. Der bei der Trennung eingesetzte unpolare Tetrachlorkohlenstoff wirkt stark eluierend auf die Kohlenwasserstoffe, tritt jedoch infolge seines Moleküldurchmessers von $6,9 \text{ \AA}$ bei dem Einschlußprozeß nicht mit ihnen in Konkurrenz. Das eingesetzte stark polare Äthanol wirkt wegen seiner lösenden Wirkung auf den Harnstoff als Aktivator zur Einstellung des Einschlußgleichgewichtes (51). Es löst die Kohlenwasserstoffe jedoch nicht und bildet infolge seiner kurzen Kettenlänge und des Moleküldurchmessers von $4,4 \text{ \AA}$ keine Einschlußverbindungen mit dem Harnstoff.

Die Trennung in n- und iso-Paraffine ist jedoch nicht absolut. Auch Moleküle mit Verzweigungen oder Ringstrukturen können mit eingeschlossen werden, wenn sie noch unverzweigte Ketten mit mindestens 20-C-Atomen tragen. Methylverzweigte iso-Paraffine können durch einen Überschuß von n-Paraffinen in das Gitter eingeschleppt werden. HESSLER und MEINHARDT (49) sowie SPENGLER und HAUF (52) zeigten jedoch, daß diese Ungenauigkeiten der Trennmethode in analytisch vertretbaren Grenzen liegen.

1. Versuch: 15,0 Teile in 1 L Tetrachlorkohlenstoff
1 L Äthan. 10 % Harnstofflösung

Ausbeute: 1,9 g n-Paraffin = 12,6 %
12,9 g iso-Paraffin = 86,0 %

$$n_{180}^{20^{\circ}\text{C}} = 1,49$$

2. Versuch : Ansatz wie 1. Versuch

Ausbeute: 2,1 g n-Paraffin = 14,0 %
12,5 g iso-Paraffin = 83,3 %

$$n_{180}^{20^{\circ}\text{C}} = 1,488$$

Es sollten hier die Ausgangsfractionen für Mischungen aus n- und iso-Fraktion gewonnen werden.

4. 8. Einfluß des n- bzw. iso-Paraffinanteils auf die Mehrphasen-refraktion
-

Die aus den erhaltenen Fraktionen hergestellten Mischungen wurden bei 20°C auf das Prisma des Refraktometers gestrichen. Es sollte die Differenz zwischen den zwei Brechungsindices in bezug auf die Zusammensetzung bestimmt werden. Hierbei war zu erkennen, daß die prozentuale Zusammensetzung des Gemisches einen Einfluß auf die Doppelbrechung hat. Mit steigendem Gehalt an iso-Paraffinen wurde der Δn -Wert geringer. Da wegen der kleinen Probemengen kein bandförmiges Auftragen möglich war, mußten die Proben aufgestrichen werden. Dies führte zu verschiedenen Kristallitausrichtungen in den Gemischen und damit zu nicht direkt vergleichbaren Werten. Auch ein langsames Abkühlen von 60°C auf 20°C führte zu keiner Verbesserung. Es entstanden hier aufgrund ungleichmäßiger Auskristallisation verschwommene Brechungslinien.

3/

% iso-Fraktion	n_1	n_2	Δn
70,0 %	1,4960	1,5060	0,0100
73,6 %	1,4960	1,5060	0,0100
77,0 %	1,4940	1,5020	0,0080
77,7 %	1,4960	1,5040	0,0080
82,2 %	1,4950	1,5030	0,0080
83,3 %	1,4940	1,5040	0,0100
85,7 %	1,4935	1,5020	0,0085
88,2 %	1,4935	1,5010	0,0075
90,9 %	1,4935	1,4980	0,0045
93,3 %	1,4940	1,4975	0,0035

Die Messungen wurden bei 20°C durchgeführt

4. 8. 2. Arbeiten von KAUFMANN und Mitarbeitern zur Mehrphasen-refraktion

THIEME, KAUFMANN und Mitarbeiter haben in verschiedenen Arbeiten (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60) ähnliche Messungen an Ol. Cacao, Schmalz, Butter u.a. Stoffen beschrieben.

Den Ansatz zu diesen Untersuchungen an gemischtphasigen Systemen bildeten Untersuchungen von THIEME, der in dem gemischtphasigen System Zuckerkristalle - Mutterlauge den Brechungsindex der Mutterlauge ohne Abtrennung der Kristalle bestimmt hatte. Bei dem Versuch, das Prinzip dieser Methode auf Fette zu übertragen, also die Brechung der flüssigen Phase in Anwesenheit der Kristallphase zu bestimmen, wurde das Auftreten optisch anisotroper, zueinander polarisierter Brechungslinien festgestellt, die sich größenordnungsmäßig weder als die Brechungslinien von Kristallen noch als die der flüssigen Phase deuten ließen. Die im gemischtphasigen System der Fette gemessenen Brechungsindizes lagen zwischen den Werten für flüssige und denen für kristalline Glyceride. Sie verschoben sich mit steigender Temperatur in Richtung der Werte der flüssigen Phase und zwar in dem Maße, in dem die Menge der flüssigen Phase zunahm. Die Autoren haben an Gemischen aus fester und flüssiger Phase von Schmalz gezeigt, daß die Kristallbrechung der festen Phase und die Brechung der flüssigen Phase sich additiv nach der Mischungsregel ergänzen. Kristalle und Flüssigkeit

bilden ein optisch-refraktometrisch einheitliches System, dessen Brechungsindices sich aus den Brechungsindices und Mengenverhältnissen der Komponenten nach der Mischungsregel berechnen lassen.

$$n_1 = \frac{x N_1 + y n}{x + y} \qquad n_2 = \frac{x N_2 + y n}{x + y}$$

Somit wird weder die Brechung der festen noch die der flüssigen Phase gemessen. Beide Werte (n_1 und n_2) stellen geometrische Mittel dar, die von der prozentualen Zusammensetzung aus flüssiger und fester Phase und den Brechungsindices dieser Phasen abhängig sind.

Die Verringerung der Doppelbrechung während des Schmelzvorganges hängt mit der prozentualen Veränderung des Gemisches zusammen. Mit steigender Temperatur verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der flüssigen Phase und die Brechzahlen verändern sich somit in dem Maße wie der Anteil an flüssiger Phase zunimmt. Beim Erreichen des Klarschmelzpunktes liegt das Verhältnis zu 100 % auf der flüssigen Seite und die Differenz Δn ist gleich null. Es wird der Index der isotropen Schmelze gemessen.

KAUFMANN und THIEME erklären die gesamte Erscheinung mit der typischen Kristallform der meisten plastischen Fette.

"Die Glyceridkristalle bestehen aus sternförmig oder schneeflockenartig angeordneten Kristallnadeln, zwischen denen die flüssige Phase eingebettet ist. Diese Kristallnadeln haben in einer Dimension eine Abmessung von weit unter 1 μ m, was nach den Erfahrungen mit Emulsionen zum Zustandekommen der Mischrefraktion ausreicht. Streicht man ein plastisches Fett auf das Prisma auf, so liegen auf der Fläche des Prismas also weder die feste noch die flüssige Phase auf, sondern ein inniges Gemisch beider, das sich mit einem sehr feindispersen System vergleichen läßt."

Sie ziehen den Schluß, daß sich ein plastisches Fett in gewisser Beziehung wie ein flüssiger Kristall verhält.

Nach Mitteilung der Autoren lassen sich aus den Ergebnissen auch Rückschlüsse auf die Vorbehandlung ziehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Untersuchungen an Vaseline (4. 1.) überein.

Die Brechungsindices der Mehrphasenrefraktion hängen demnach von drei Größen ab:

1. Brechung der festen Phase
2. Brechung der flüssigen Phase
3. gegenseitiges Verhältnis der Phasen (temperaturabhängig)

4. 8. 3. Folgerungen aus den Arbeiten von KAUFMANN und THIEME

Da Vaseline ebenso wie Glyceridgemische eine Kristallitstruktur und Mehrphasenrefraktion aufweist, müssen diese Erscheinungen von den im Vaseline vorhandenen n- und iso-Paraffinen bewirkt werden. n- und iso-Paraffine bilden also Mischkristallite und verhalten sich dann wie optisch einheitliche Körper. Der von KAUFMANN und THIEME erläuterte Aufbau der Kristallitstruktur von Glyceridgemischen stimmt mit der von FÜHRER und SUCKER aufgestellten Theorie der dreidimensionalen Kristallitstruktur des Vaselines überein. Es sollte somit möglich sein, die Erklärung der Mehrphasenrefraktion auch auf Vaseline anzuwenden. Nach Untersuchungen von VORLÄNDER und SELKE (61) weisen feste n-Paraffine optisch anisotropes Verhalten auf. Es wurden n-Paraffine der Kettenlänge C_{14} - C_{33} untersucht. Beim Abkühlen aus der Schmelze traten zwei Brechungsindices auf.

Brechungsindices: DIHEPTYL (gut messbar)			
t in Grad	n_i	n_o	n_{ao}
49,5	1,4300	-	-
47,0	1,4310	-	-
28,0	1,4338	1,4645	1,5105
23,0	-	1,4690	1,5170
22,0	-	1,4701	1,5170

Brechungsindices: NONADECAN (gut messbar)			
t in Grad	n_i	n_o	n_{ao}
38,0	1,4335	-	-
36,0	1,4340	-	-
27,5	-	1,4730	1,5210
26,5	-	1,4735	1,5215

Brechungsindices: HEPTADECAN (gut messbar)			
t in Grad	n_i	n_o	n_{ao}
36,5	1,4357	-	-
15,0	-	1,4775	1,5223
14,5	-	1,4775	1,5228

Brechungsindices: EICOSAN (gut messbar)			
t in Grad	n_i	n_o	n_{ao}
47,3	1,4312	-	-
46,8	1,4325	-	-
32,8	-	1,4716	1,5195
26,8	-	1,4770	1,5250
17,0	-	1,4862	1,5348

Diese Autoren erklären die Erscheinung mit der Eigenschaft der Paraffinkristallite, andere Paraffinkristallite zur Ausrichtung und zur Verwachsung nach allen möglichen Richtungen anzuregen.

Der Δn -Wert liegt bei den gemessenen n -Paraffinen im kristallinen Bereich bei ca. 0,005.

Da die an Vaseline gemessenen Δn -Werte höchstens 0,001 betrugen, mußte die Herabsetzung der Doppelbrechung auf dem Verhältnis von n -Paraffinen zu iso-Paraffinen beruhen. Dies wurde auch durch die Ergebnisse des Versuchs 4. 8. bestätigt. Die bei der Auftrennung von Vaseline erhaltenen Fraktionen von iso-Paraffin (flüssig) und n -Paraffin (fest) ergaben je nach Mischungsverhältnis höhere oder niedrigere Δn -Werte.

Um eine genauere Aussage machen zu können, wurde dieser Versuch nun mit einer neuen aus den Arbeiten von KAUFMANN und THIEME resultierenden Versuchsanordnung wiederholt.

4. 8. 3. 1. Versuchsanordnung und Durchführung

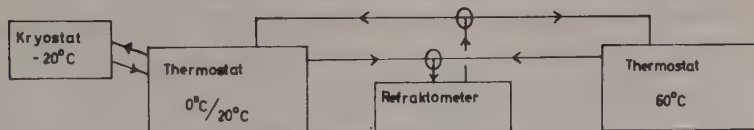


Abb. 13 Versuchsanordnung

Durch die neue Anordnung konnte die Vaselineprobe bei 60°C aufgetragen werden. Durch Drehung der Dreiwegehähne war es möglich, das Prisma je nach Einstellung des zweiten Thermostaten auf 0°C bzw. 20°C zu kühlen. Somit konnte die Vaselineprobe auf dem Prisma schnell kristallisieren. Es bildete sich eine einheitliche Kristallstruktur aus. Nach ca. 10 - 15 Minuten waren konstante Werte für n_1 und n_2 erreicht. Zur Verbesserung der Ablesegenauigkeit wurde ein Analysator auf die Augenschale des Abbé-Refraktometers aufgesetzt. Somit konnten die anisotropen Linien durch Polarisation aufgespalten und einzeln abgelesen werden.

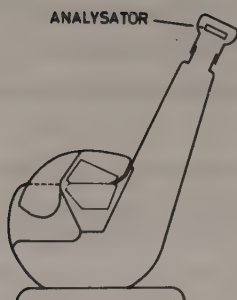


Abb. 14
Abbé-Refraktometer mit Analysator

Zur Messung wurden folgende Mischungen aus n- und iso-Fraktion eingesetzt:

73, 75, 80, 83, 85 und 90 % iso-Fraktion

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mittelwerte aus jeweils 10 Messungen aufgeführt:

% iso	% n	$n_1^{+1^\circ\text{C}}$	$n_2^{+1^\circ\text{C}}$	$\Delta n^{+1^\circ\text{C}}$	$n_1^{+20^\circ\text{C}}$	$n_2^{+20^\circ\text{C}}$	$\Delta n^{+20^\circ\text{C}}$
73 %	27 %	1,508	1,51592	0,00788	1,4995	1,5049	0,0053
75 %	25 %	1,5084	1,5146	0,0061	1,498	1,5023	0,0043
80 %	20 %	1,5079	1,5137	0,00579	1,49815	1,5020	0,00385
83 %	17 %	1,50741	1,51286	0,00545	1,49795	1,5014	0,00345
85 %	15 %	1,50737	1,51162	0,00425	1,49684	1,50007	0,00323
90 %	10 %	1,50662	1,51074	0,00412	1,49599	1,49897	0,00298

Die Meßwerte bestätigten, daß die Mehrphasenrefraktion des Vaseline von dem Verhältnis zwischen n- und iso-Paraffin-Fraktion beeinflusst wird.

Mit steigendem Anteil an n-Paraffin-Fraktion erhöhte sich der Δn -Wert. Neben dem Verhältnis n-/iso-Paraffinfraktion hat auch der Gesamtkristallitanteil im Gemisch einen Einfluß auf die Stärke der Doppelbrechung.

Vergleicht man die bei $+1^\circ\text{C}$ und $+20^\circ\text{C}$ gemessenen Werte der jeweiligen Mischungen, so sind die Δn -Werte bei $+1^\circ\text{C}$ wesentlich höher. Durch Herabsetzung der Temperatur war die Ausbildung der Kristallite weiter fortgeschritten; das Gleichgewicht hatte sich zur festen Phase

hin verschoben. Der Einfluß der Brechung der festen Phase auf die Mehrphasenrefraktion wurde nach der Theorie von KAUFMANN und THIEME größer. Aufgrund der Verschiebung zur festen Phase hin, stieg der höhere Brechungsindex (n_2), der dem außerordentlichen Strahl entspricht, stärker an, als der niedrigere Index (n_1), der dem ordentlichen Strahl entspricht. Die Doppelbrechung ist verstärkt. Die Stärke der Doppelbrechung hängt also vom Grad der Kristallitusbildung ab.

Hier liegt auch der Grund für die Ähnlichkeit zwischen den rheologischen und schmelzrefraktometrischen Kurven des Vaselins in Versuch 4. 6. . Ebenso wie die Doppelbrechung hängen auch die Viskositätsverhältnisse bei steigender Temperatur vom Zusammenwirken von fester und flüssiger Phase ab. Mit dem Zusammenbruch des Gelgerüstes des Vaselins ist die Wechselwirkung zwischen Kristallitphase und flüssiger Phase nicht mehr vorhanden. Da die Anisotropie des Vaselins auch auf diesem Zusammenhang beruht, geht das Vaselin gleichzeitig in den isotropen Zustand der Schmelze über.

Um die Ergebnisse noch zu erhärten, wurde eine Probe des zur Auftrennung benutzten Vaselins mit 10 % Hartparaffin versetzt. Nach den bisherigen Ergebnissen war ein verschieden starkes Ansteigen der beiden Brechungsindices zu erwarten. Die Doppelbrechung mußte sich, da die feste (kristalline) Phase erhöht wurde, verstärken.

	$n_D^{20^\circ C} 1$	$n_D^{20^\circ C} 2$	Δn
Vaselin	1,4818	1,4892	0,0076
Vaselin und 10 % Paraff. durum	1,4825	1,4935	0,011

Wie zu erwarten, trat eine Erhöhung des Wertes der Doppelbrechung ein. Durch den Zusatz von langkettigen n-Paraffinen erfolgt eine Verstärkung der Kristallitstruktur und eine Herabsetzung der Zügligkeit des Vaselins, die vom Anteil der iso-Paraffine abhängt.

Die Stärke der Doppelbrechung kann jedoch nicht als Maß für den Anteil an iso-Paraffin herangezogen werden, da auch der Zusatz von flüssigem Paraffin (kurzkettige n-Paraffine) zu einer Veränderung des Verhältnisses fest/flüssig führt und somit eine Verringerung der Doppelbrechung bewirkt.

Vaselin %	Paraffin. liq. %	$n_1^{20^\circ\text{C}}$	$n_2^{20^\circ\text{C}}$	Auflösung der Doppelbrechung		$\Delta n^{20^\circ\text{C}}$
				n_C	n_D	
100	-	1,4817	1,4890	61	1,4598	0,0063
80	20	1,4780	1,4830	52	1,4614	0,0050
70	30	1,4755	1,4780	48	1,4629	0,0025
60	40	1,4731	1,4745	38	1,4661	0,0014
50	50	1,4720	1,4725	35	1,4671	0,0005
40	60	1,4713	1,4718	29	1,4688	0,0005
-	100	1,4685	-	-	-	-

Die Stärke der Doppelbrechung bei Vaselin wird also vom Verhältnis zwischen festem und flüssigem Anteil bestimmt. Bei einem unver-schnittenen Vaselin könnten somit Rückschlüsse auf den Gehalt von n- und iso-Paraffinen gezogen werden.

Ist das Vaselin jedoch mit n-Paraffinenanteilen verschnitten, so sind diese Schlüsse nicht möglich, da die Doppelbrechung je nach Konsistenz des zugesetzten Paraffins erhöht oder verringert wird.

4. 8. 4. Schmelzrefraktionskurven einiger weißer Vaseline Typen zwischen 20°C - 80°C

Aufgrund der KAUFMANNschen Arbeiten wurden die Schmelzrefraktionskurven von acht Vaseline Typen gemessen. Mit der Temperaturerhöhung mußte auch bei Vaselin eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen fester und flüssiger Phase in Richtung der flüssigen Phase erfolgen. Der Wert für die Doppelbrechung mußte sich also mit ansteigender Temperatur laufend verringern.

Um eine gleichmäßige Aufheizgeschwindigkeit von $120^\circ\text{C}/\text{h}$ zu gewährleisten, wurde statt der Wasserkühlung des Thermostaten ein Kryostat zur Gegenkühlung verwendet. Die Abweichung konnte so auf 1°C - 2°C pro 60°C begrenzt werden.

Es wurden folgende Typen vermessen:

Pionier o1 amerik. Naturvaselin DAB 7	(Abb. 16)
Pionier 3475 amerik. Naturvaselin DAB 7	(Abb. 17)
Wasserfuhr Standard DAB 7	(Abb. 18)
Wasserfuhr ophthalm. DAB 7	(Abb. 19)
Hellfrisch I	(Abb. 20)
Hellfrisch II	(Abb. 21)
Hellfrisch III	(Abb. 22)
Hellfrisch IV	(Abb. 23)

Die Vaselineproben zeigten den typischen von KAUFMANN für Glyceridgemische beschriebenen Verlauf.

Der Übergang der Anisotropie des Vaselins zur Isotropie der Schmelze war deutlich zu erkennen und entsprach dem allmählichen Schmelzen des Gemisches. Es liegen hier feste und flüssige Phasen in wechselnder Zusammensetzung vor. Die gemessenen Werte sind, wie die Kurven zeigen, Mischwerte, die zwischen denen von fest und flüssig liegen. Würden jeweils nur die Brechungsindices von fester bzw. flüssiger Phase gemessen, so ergäbe dies einen sprunghaften Verlauf der Kurve.

KAUFMANN und THIEME zeigten dies am Beispiel der Elaidinsäure. Sie erwärmten die Substanz auf dem Prisma bis zum Schmelzpunkt und lassen die Brechungsindices in regelmäßigen Abständen ab. Die beiden anisotropen Linien veränderten sich verhältnismäßig wenig. Gleichzeitig trat ein neuer, viel tiefer liegender Brechungsindex auf, der Brechungsindex der isotropen Schmelze. Die gleichen Vorgänge beobachteten auch VORLÄNDER und SELKE bei ihren Messungen an n-Paraffinen. Es zeigte sich, daß die Erklärung der Schmelzrefraktion von KAUFMANN und THIEME auch auf Vaseline anzuwenden ist. Die bei Vaseline erhaltenen Ergebnisse stimmen mit den Verhältnissen bei Glyceridgemischen überein.

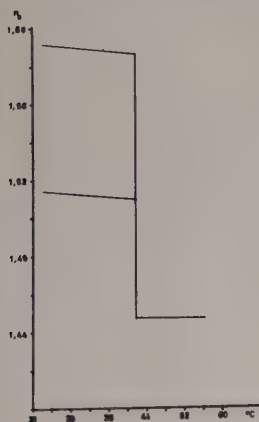


Abb. 15

Elaidinsäure/Schmelzrefraktion

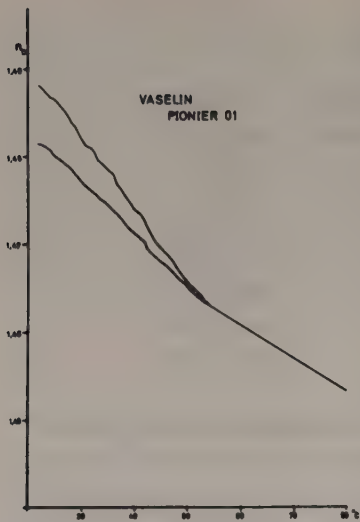


Abb. 16

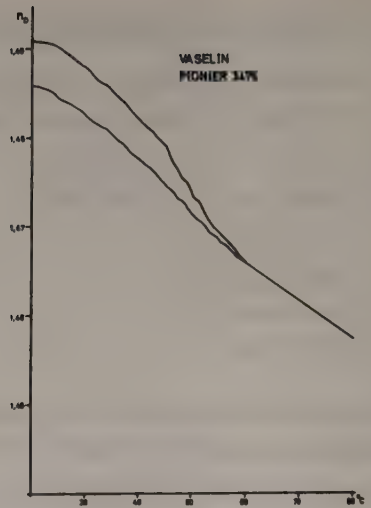


Abb. 17

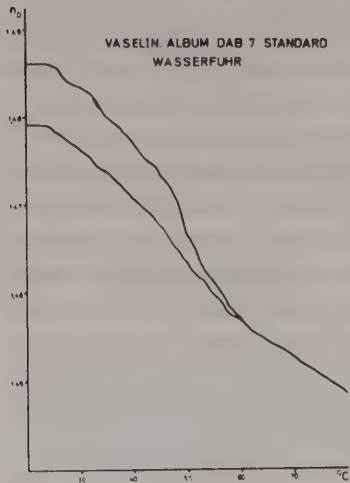


Abb. 18

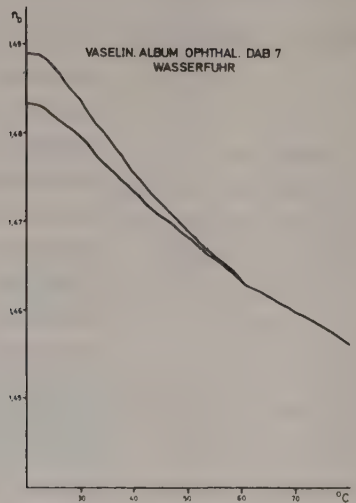


Abb. 19

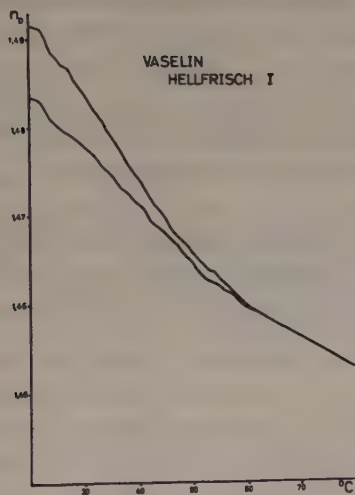


Abb. 20

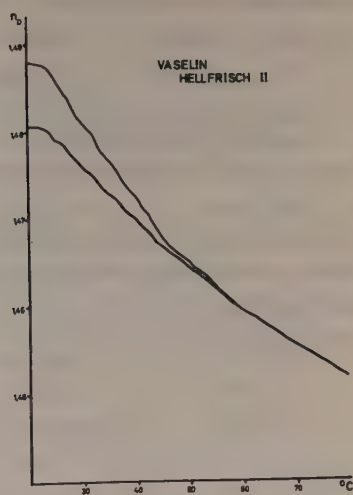


Abb. 21

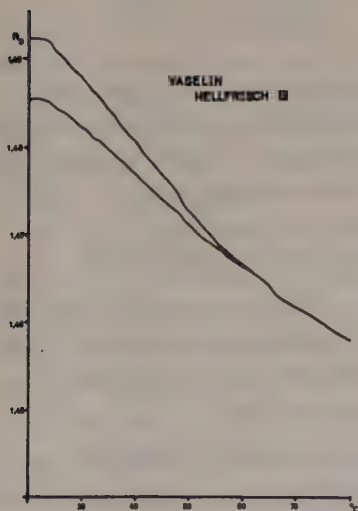


Abb. 22

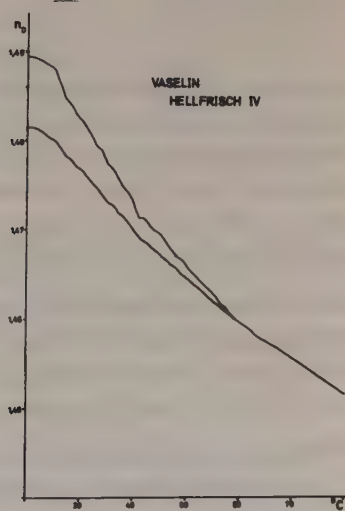


Abb. 23

Dies bestätigt die Theorien von SUCKER und FÜHRER, die besagen, daß im dreidimensionalen Kristallitgerüst des Vaseline stärkere Wechselwirkungen vorliegen als in einer normalen Dispersion fest/flüssig.

4. 9. Mehrphasenrefraktion des Vaseline nach Zusatz eines fremdkristallinen Stoffes

Es sollte geprüft werden, inwieweit der Zusatz eines fremdkristallinen Stoffes die Doppelbrechung verändert. Als Zusatz diente 2 % - 5 % feingepulverte Salicylsäure. Die Mischungen wurden bei 20°C im Refraktometer vermessen.

	$n_1^{20^\circ\text{C}}$	$n_2^{20^\circ\text{C}}$	$\Delta n^{20^\circ\text{C}}$	$n^{60^\circ\text{C}}$
Vaselin	1,497	1,4985	0,0015	1,4725
2 % Salicylsäure	1,4965	1,5008	0,0043	1,4725
3 % Salicylsäure	1,4965	1,5013	0,0048	1,4725
4 % Salicylsäure	1,4965	1,5015	0,0050	1,4725

Es trat eine Verstärkung der Doppelbrechung durch die Zugabe der kristallinen Substanz ein, da das Gleichgewicht in Richtung der festen Phase verschoben wurde. Gegenüber reinem Vaseline wurden beide Indices verändert, jedoch trat mit steigendem Salicylsäurezusatz nur eine weitere Veränderung des außerordentlichen Brechungsindex (n_2) auf, während der Index des ordentlichen Strahles (n_1) gleich blieb.

Diese einseitige Veränderung der Indices läßt sich eventuell mit der Einlagerung der Salicylsäure-Kristalle erklären. Es entstehen in dem Vaseline neben dem Mischkristallitgebilden der Vaselinebestandteile auch solche mit Salicylsäurekristalleinlagerungen.

Bei dem geringen Zusatz an Salicylsäure überwiegen jedoch die aus den Vaselinebestandteilen gebildeten Mischkristalle. Somit wird nur der außerordentliche Brechungsindex verstärkt.

5. o. o. Teilchengrößenbestimmung in Salbengrundlagen mit Hilfe von Glaspulver mit definiertem Brechungsindex

Ausgangspunkt der Überlegungen für diesen Versuch war die schon erwähnte Tatsache, daß Kristalle mit gleichem Brechungsindex, wie das Dispersionsmittel optisch ausgelöscht werden. Theoretisch wäre es möglich, daß bei einer Teilchengrößenbestimmung nach der Objektträgerausstrichmethode aufgrund der Brechungsgleichheit von Arzneistoff und Grundlage im Extremfall keine Teilchen zu erkennen sind. Eine Verfälschung des Untersuchungsergebnisses wäre die Folge.

Alle bisherigen Teilgrößenbestimmungen in Augensalben nach der Objektträgerausstrichmethode sind bei Zimmertemperatur durchgeführt worden. Da kein temperierter Tisch verwendet wurde, bedeutete dies einen Temperaturbereich von 18°C - 25°C . Aufgrund der Temperaturabhängigkeit des Brechungsindex der Grundlagen besteht bei eng beieinanderliegenden Brechungsindices von Grundlage und Arzneistoff hier die Gefahr der Auslöschung.

Während bei 18°C die Teilchen noch sichtbar sein können, wären sie bei 25°C eventuell bereits ausgelöscht.

Aus diesen Überlegungen heraus wurde auf den Tisch eines Leitzmikroskops mit abschaltbarer Polarisations-einrichtung ein Heiztisch aufgesetzt. Die gleichmäßige Temperierung erfolgte über einen Lauda-Thermostat. Aus der Anordnung ergab sich die Möglichkeit, das Präparat auch während eines gleichmäßigen Aufheiz- bzw. Abkühlvorganges von $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$. zu beobachten.

Als zu untersuchende Teilchen dienten zunächst Pulver aus optischen Gläsern der Firma Schott (Mainz) mit genau definiertem Brechungsindex. Diese Partikeln waren optisch isotrop und besaßen nur einen Brechungsindex. Es brauchte also nicht auf die optische Ausrichtung der Partikeln geachtet zu werden, wie dies bei optisch anisotropen Substanzen der Fall wäre.

Die aus Glaspulver und Grundlage hergestellten Präparate wurden auf einem Objektträger ausgestrichen und zunächst bei 20°C ohne Polarisations-einrichtung unter 100-facher Vergrößerung beobachtet. Anschließend wurde das Präparat langsam erwärmt und kontinuierlich beobachtet, um eventuelle Veränderungen sofort zu erfassen. Als Endpunkt des Aufheizens galt die isotrope Schmelze der Grundlage.

5. 1. Versuche und Auswertung

5. 1. 1. Vaseline Fauth FC 62 $n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4885/1,4945$

Glaspulver Schott BK 3 $n_D = 1,49873$

20°C trotz Spielens mit dem Feintrieb waren nur 6 Teilchen von ca. 270 μm zu erkennen.

Ab 25°C traten Schemen von Teilchen auf, die eine Länge von 230 μm aufwiesen.

Bei 45°C waren Teilchen von 330 μm sichtbar. Nach dem Erreichen der isotropen Schmelze

ab 60°C konnten ca. 40 Teilchen von ca. 45 μm erkannt werden.

Aufgrund des geringen Unterschiedes der Brechungsindices von Vaseline und Glaspulver bei 20°C waren die Konturen der Glaspartikeln sehr schwach (s. BECKEsche Linie). Außerdem trat eine Überlagerung der Kristalle durch VaseLinkristallite ein. Beides nebeneinander machte das Erkennen unmöglich. Mit steigender Temperatur wurde aufgrund des Absinkens der Brechzahl des Vaselins die Differenz der Brechung zwischen beiden Substanzen größer und somit die Konturen deutlicher. Die Kristalle waren unter der Kristallitschicht schwach zu erkennen. Nach Auflösung der Kristallitüberlagerung wurden dann in der isotropen Schmelze auch kleinere Teilchen deutlich sichtbar, die bei 20°C verdeckt waren.

5. 1. 2. Vaseline Fauth FC 62 $n_D^{20^\circ\text{C}} = 1,4885/1,4945$

Glaspulver Schott BaSF 56 $n_D = 1,657149$

Bei 20°C waren Teilchen aller Größe scharf sichtbar, da die Differenz zwischen den Brechungsindices groß war. Somit war hier die Möglichkeit der Auslöschung von vornherein ausgeschlossen.

Während des Aufheizens blieb die Schärfe der Kristalle erhalten, da sich die Brechungsdifferenz noch verstärkte. Es tauchten jedoch zusätzlich kleinere Teilchen auf, die zuvor von Kristalliten des Vaselins überlagert waren. Somit ergab sich eine Verfälschung des Ergebnisses

durch die Überlagerung der Teilchen von Kristalliten.

Der Versuch zeigte, daß kleinere Teilchen auch bei scharfen Konturen durch Überlagerung bei 20°C nicht zu erkennen sind.

$$\begin{aligned} \text{5. 1. 3. Vaseline Fauth FC 62} \quad n_D^{20^\circ\text{C}} &= 1,4885/1,4945 \\ \text{Glaspulver Schott K 10} \quad n_D &= 1,50162 \end{aligned}$$

Bei 20°C waren einige große Teilchen (130 µm - 170 µm) trotz Überlagerung durch Vaselinekristallite sichtbar.

Ab 45°C wurden auch mittlere Teilchen von 50 µm sichtbar.
Ein Teilchen war 90 µm groß.

Ab 60°C waren in der klaren Schmelze auch kleinere Teilchen von 9,2 µm - zu 24 µm zu sehen. Während des Abkühlens verschwanden die kleineren Teilchen ab 50°C und die mittleren ab 40°C durch Kristallitüberlagerung.

Da durch die Kristallstruktur ein Zusammenhang zwischen Längen- und Höhenausdehnung besteht, wird das Nichterkennen von Teilchen infolge Überlagerung durch die Teilchengröße mitbestimmt.

Es ist somit die Wahrscheinlichkeit einer Überlagerung von kleinen Kristallen durch eine oder mehrere Vaselinekristallitschichten gegeben. Diese Partikeln waren bei 20°C trotz Spielens mit dem Feintrieb aufgrund der erwähnten Möglichkeit nicht sichtbar. Jedoch kann auch bei größeren Teilchen eine Verfälschung der Größe durch Überlagerung von flacheren Randzonen auftreten.

$$\begin{aligned} \text{5. 1. 4. Vaseline Fauth FC 62} \quad n_D^{20^\circ\text{C}} &= 1,4885/1,4945 \\ \text{Glaspulver Schott FK 3} \quad n_D &= 1,46425 \end{aligned}$$

Bei 20°C waren mehrere Teilchen zwischen 45 µm - 150 µm schwach zu erkennen. Beim langsamen Erwärmen waren diese Kristalle am Beginn der isotropen Schmelze zwischen

53°C - 58°C zu erkennen. Da jedoch mit dem Ende der Kristallitüberlagerung sofort die Auslöschung eintrat, waren die Konturen unscharf und somit nicht genau zu vermessen. Zwischen

60°C - 67°C trat die Auslöschung in Erscheinung.

Ab 70°C nach Beendigung der Auslöschung war eine Vielzahl von Teilchen zwischen $9,2\text{ }\mu\text{m}$ und $150\text{ }\mu\text{m}$ zu erkennen.

Bei diesem Versuch traten aufgrund des tiefer liegenden Brechungsindex des Pulvers Kristallitüberlagerungen und Auslöschung nebeneinander auf. Während die Teilchen bei 20°C durch Überlagerung verdeckt waren, wurden sie in der isotropen Schmelze aufgrund der Brechungsgleichheit ausgelöscht.

5. 1. 5. Augensalbengrundlage DeAB 9 $n_D^{20^{\circ}\text{C}} = 1,4845$

Glaspulver Schott BK 3 $n_D = 1,49873$

Bei 20°C waren Teilchen zwischen $30\text{ }\mu\text{m}$ und $100\text{ }\mu\text{m}$ sichtbar. In unteren Korngrößenbereichen waren sie aufgrund der schwachen Konturen teilweise schlecht von Kristallitansammlungen zu unterscheiden.

Bei 45°C konnte man in der klaren Schmelze Teilchen auch unter $9,2\text{ }\mu\text{m}$ erkennen. Einige bei 20°C vermuteten Teilchen stellten sich als Kristallitansammlungen heraus.

Es zeigte sich auch hier wieder, daß bei geringer Differenz zwischen den Brechzahlen die Auswertung durch die schwachen Konturen der Kristalle erschwert wird. Auch die Kristallitüberlagerung machte sich deutlich bemerkbar. Ein weiterer Faktor war die Fehldeutung von Kristallitansammlungen als Teilchen. Diese Täuschung ist auch auf die schwachen Konturen der tatsächlich vorhandenen Teilchen zurückzuführen.

5. 1. 6. Oculentum ophth. simpl. (P.M.) $n_D^{20^{\circ}\text{C}} = 1,4800/1,4825$

Glaspulver Schott FK 3 $n_D = 1,46425$

Bei 20°C waren auch beim Spielen mit dem Feintrieb des Mikroskops nur 2 Teilchen von $135\text{ }\mu\text{m}$ und 4 Teilchen von ca. $60\text{ }\mu\text{m}$ schwach zu erkennen.

Bei 55°C lag zwar die klare Schmelze vor, aber die Teilchen waren durch Auslöschung nicht sichtbar.

Ab 65°C waren nach Beendigung der Auslöschung auch kleinere Teilchen sichtbar. Es konnten ca. 20 Teilchen zwischen $9,2\text{ }\mu\text{m}$ - $135\text{ }\mu\text{m}$ festgestellt werden.

Hier trat wie bei Versuch 5. 1. 4. neben der Überlagerung durch Kristallite im unteren Temperaturbereich die Auslöschung beim Aufschmelzen auf.

Während des Aufschmelzens verringerte sich laufend die Differenz der Brechzahlen und somit die Stärke der Kristallkonturen. Beim Erreichen der isotropen Schmelze war sie null. Weiteres Erwärmen führte zu einem Wiederanstieg der Differenz und somit zum erneuten Sichtbarwerden der Teilchen.

<u>5. 1. 7. Vaseline Fauth FC 11</u>	$n_D^{20^{\circ}\text{C}}$	=	1,479/1,487
<u>Borsäure</u>	$n_{D\alpha}$	=	1,34
	$n_{D\beta}$	=	1,456
	$n_{D\gamma}$	=	1,459

Die vorhergehenden Versuche hatten gezeigt, daß die Differenz der Brechungsindices und die Kristallitüberlagerung eine Verfälschung der Auswertung bewirken können. Da bislang nur mit optisch isotropen Substanzen gearbeitet worden war, sollten die Erscheinung auch an einer anisotropen Substanz überprüft werden.

Als Substanz wurde Borsäure gewählt, da ihre Brechungsindices unter denen des Vaseline liegen und somit diese Erscheinung möglich wäre. Das Präparat wurde zuerst ohne Polarisierung beobachtet.

Bei 20°C waren zwei Teilchen von $135\text{ }\mu\text{m}$ und drei Teilchen von $90\text{ }\mu\text{m}$ zu erkennen. Während des Erwärmens wurde ein Teilchen von vorher $135\text{ }\mu\text{m}$ durch Auflösung der Kristallitüberlagerung in voller Größe von $180\text{ }\mu\text{m}$ sichtbar. Dasselbe galt für ein $90\text{ }\mu\text{m}$ Teilchen, das nun $135\text{ }\mu\text{m}$ groß war. Daneben erschienen Teilchen von $45\text{ }\mu\text{m}$.

Ab 58°C verschwanden einige der Teilchen völlig, während andere sich verkleinerten bzw. nur in ihren Randzonen zu erkennen waren. Um festzustellen, ob es sich um Lösungs- oder Auslöschungserscheinung handelte, wurde die Polarisierungseinstellung eingeschaltet.

Es zeigte sich, daß Auslöschungserscheinungen die Ursache waren. Je nach Stellung des Polarisators waren die Teilchen wieder in voller Größe zu sehen. Wurde beim Drehen des



Abb. 24 Borsäurekristall in Vaseline 20°C; unpol. Licht; Vergr. 100 f.

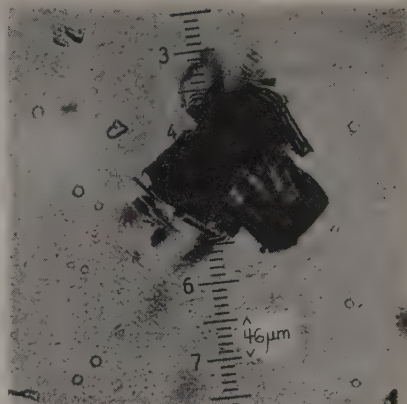


Abb. 25 Borsäurekristall in Vaseline 55°C; unpol. Licht; Vergr. 100 f.; Auslöschung einiger Flächen durch Brechungsgleichheit.

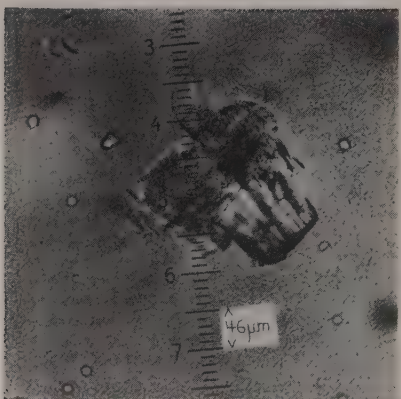


Abb. 26 Borsäurekristall in Vaseline 55°C; pol. Licht; Auslöschungseinstellung; Flächen mit gleichem Index wie Immersionsmedium sind ausgelöscht.



Abb. 27 Borsäurekristall in Vaseline 55°C pol. Licht; Aufhellung (45°) gesamte Kristallfläche ist sichtbar.

Polarisators der Auslöschungswinkel für diese Fläche erreicht, so erschien das im unpolarisierten Licht vorhandene Bild. Da jede Kristallfläche ihren eigenen Brechungsindex besitzt, kann es bei den unregelmäßig gestalteten Bruchstücken der Borsäure zu einer Flächenauslöschung und somit zu einer optischen Verkleinerung der Kristalle im unpolarisierten Licht bei Eintritt der Brechungsgleichheit kommen.

Bei anisotropen Substanzen kann also neben einer vollständigen Auslöschung auch die optische Verkleinerung eine Verfälschung des Ergebnisses bewirken. Im polarisierten Licht wird bei einer Stellung zwischen den Auslöschungsrichtungen jedoch das vollständige Bild erkannt.

5. 2. Zusammenfassende Beurteilung der Versuche 5. 1. 1. - 5. 1. 7.

Die Ergebnisse dieser Versuche zeigten, daß die mikroskopische Teilchengrößenbestimmung mit Hilfe der Objektträgerausstrichmethode einige Fehlerquellen aufweist. Neben der von VOGELSANG in seiner Arbeit (2) festgestellten Verfälschung bei der Präparierung der Salbe (s. S. 6) können auch Fehler bei der Auswertung auftreten.

Aufgrund der Kristallitstruktur der verwendeten Augensalbangrundlagen werden kleinere Teilchen von Kristalliten überlagert und können somit im kristallinen Zustand der Grundlage nicht erkannt werden. Bei größeren Teilchen besteht die Gefahr der Überlagerung von flacheren Randzonen. Somit wird eine Größenreduzierung vorgetäuscht, wenn die Konturen der Teilchen aufgrund geringer Brechungsdifferenz zwischen Grundlage und Teilchen schwach sind.

Die Brechzahlen von Grundlage und Teilchen sind auch der Grund weiterer Fehlerkennungen.

Stimmen die Brechungsindices von Grundlage und Substanz überein, so erfolgt bei optisch isotropen Teilchen Auslöschung. Die Teilchen können nicht erkannt werden.

Bei optisch anisotropen Teilchen bestehen hingegen zwei Möglichkeiten der Verfälschung der Auswertung. Neben der vollständigen Auslöschung kann aufgrund der verschiedenen Brechzahlen der ein-

zelnen Kristallflächen bei anisotropen Substanzen auch die Auslöschung von Teilen des Kristalls auftreten. Eine optische Größenreduzierung ist die Folge. Dies trifft aufgrund der Brechungsindices des Vaselins nur für Substanzen mit Brechzahlen unter 1,500 zu. Von den in Augensalben vorkommenden Arzneistoffen kommen also nur vier in Frage:

Acid. Boricum, Calcium panthenicum, Pantocain und Pilocarpinnitrat.

Während bei Acid. Boricum alle drei Indices unter 1,500 liegen, trifft dies bei den beiden anderen Substanzen nur für jeweils einen Index zu. Bei Augensalben mit diesen Inhaltsstoffen besteht die Gefahr der Flächen- bzw. Totalauslöschung.

Die Objektträgerausstrichmethode hat also bei herkömmlicher Anwendung (Zimmertemperatur) folgende Nachteile:

1. Eventuelle Veränderungen des Präparates beim Ausstreichen
 - a) Zerstören bzw. Zerkleinerung von Agglomeraten durch Druck
 - b) Veränderung des Gesamtkristallbildes durch Verschleppung.
(Grindometereffekt)
2. Fehler bei der Auswertung
 - a) optische Größenreduzierung der Teilchen durch teilweise Kristallitüberlagerung
 - b) Nichterkennung von Teilchen durch vollständige Kristallitüberlagerung
 - c) vollständige bzw. Flächenauslöschung durch Übereinstimmung der Brechungsindices von Grundlage und Arzneistoff

5. 3. Verbesserungsvorschläge zur Anwendung der Methode

Da das Verfahren des Auftragens nicht sehr viel anders durchführbar ist, sollte man zumindest die Auswertung verbessern.

Der Ausstrich sollte auf einem Heiztisch im polarisierten Licht beobachtet werden. Somit besteht die Möglichkeit, das Präparat während des gesamten Schmelzvorganges der Grundlage zu beobachten. Die Fehler durch Kristallitüberlagerung und Brechungsgleichheit würden verhindert.

Die endgültige Auszählung der Teilchen und die Bestimmung ihrer Größe sollte jedoch erst in der Schmelze erfolgen.

Da die Grundlagen bis zur kristallitfreien Schmelze auf maximal 65°C erwärmt werden müssen, besteht bei den Schmelzpunkten der organischen Arzneistoffe keine Gefahr der Veränderung durch Anschmelzen.

Man sollte also, wenn überhaupt, die Ausstrichmethode nur in der isotropen Phase der Grundlage durchführen.

Eine Anwendung dieses Verfahrens bei Emulsionssalben ist jedoch problematisch. Beim Schmelzen können auskristallisierte Teilchen wieder in die Lösung gehen und das Ergebnis hätte keine Aussagekraft in bezug auf die tatsächlichen Verhältnisse.

6. o. o. Arzneibuchaugensalbengrundlagen und ihre physikalischen Indices

In allen Arzneibüchern sind bis heute nur Kohlenwasserstoffgrundlagen mit oder ohne Zusatz von W/O-Emulgatoren zu finden. Die in der neueren Literatur vorgeschlagenen Grundlagen wie PAEG-Salben, Alginat-Gele, Methylcellulose-Hydrogele und Hydrogele mit Natrium-Carboxymethylcellulose wurden noch nicht aufgenommen, da sie einige Nachteile - Reizerscheinungen, Brennen und "sandige Gefühle" - aufweisen.

Einige Autoren (62 - 76) weisen daraufhin, daß neben den bereits erwähnten Nachteilen auch die Verweildauer im Bindehautsack und die Weichheit nicht den Notwendigkeiten entsprechen. Auch O/W-Emulsionaugensalben werden wegen ihrer subjektiven Reizerscheinung nicht angewendet. Die Reizerscheinungen beruhen hier auf den verwendeten Emulgatoren wie z.B. Tween 20, Tween 80, Tegin, Lanette N usw..

Aufgrund der in 5. o. o. gemachten Beobachtungen war es von Interesse, Brechungsindex, Tropfpunkt, Erstarrungspunkt und Kristallisationsverhalten dieser Grundlagen zu kennen.

	BP A BPC 1973 (1)	Ph. Nord. 1963 (2)	DAB 7/DDR 1968 (3)	OeAB 9 1960 (4)	Ph. Hung. VI 1969 (5)	Ph. Hung. VI 1969 (6)	Ph. Belg. V 1962 (7)	Ph. Ital. VII 1965 (8)	Ph. Helv. VI 1971 (9)	Ph. Helv. VI 1971 (10)	Ph. Bohem. III 1970	PM (Schweiz) 1966 (11)	P.N.A. (Ned.) 1968 (12)
Paraffinum liquidum	10	20	30	72	25	22,5	30	10	35	35	10	30	40
Vaselinum album	--	--	68	--	70	63	60	80	65	65	80	60,2	50,5
Vaselinum flavum	80	80	--	7	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Paraffinum solidum	--	--	--	16,8	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Adeps Lanae	10	--	--	--	5	4,5	7	10	--	10	10	7	6
Alcoholia Lanae	--	--	2	4,2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Alcohol cetyllicus	--	--	--	--	--	--	3	--	--	--	--	2,8	2,5
Aqua destillata	--	--	--	--	--	10	--	--	--	--	--	--	--

Die amerikanischen Arzneibücher USP XVIII und NF XIII (1970) geben keine allgemeine Formel für eine Augensalbengrundlage an, machen jedoch folgenden Hinweis: "Vaseline ist eine sehr oft verwendete Grundlage für ophthalmische Arzneistoffe", für einige offizielle Augensalben wird auch Vaseline als Salbengrundlage vorgeschrieben.
Die Ph. Japon. VIII (1971) schreibt Vaseline oder, wenn erforderlich, ein Gemisch von Vaseline mit Paraffinöl oder Wollwachs vor.

Tab. 5 Die Zusammensetzung der Augensalben-Grundlagen neuerer Arzneibücher

6. 1. Brechungsindex

Mit Hilfe der bereits beschriebenen Versuchsanordnung wurden die Brechungsindices der Grundlagen gemessen. Trotz der schlechteren Reproduzierbarkeit wurde die Grundlage auf das Prisma des Abbé-Refraktometers aufgestrichen, da nur so die gleichen Verhältnisse wie beim Aufstreichen auf einen Objektträger gegeben sind.

Wichtig waren die Werte der eventuellen Mehrphasenrefraktion bei 20°C und der Temperatur der Auflösung der Mehrphasenrefraktion. Da es sich bei den Grundlagen der Arzneibücher um Gemische aus Vaseline, Paraffin-liquidum, Paraffin-solidum, Adeps lanae und anderen Substanzen handelt, lassen sich aufgrund der Stärke der Doppelbrechung nur Schlüsse auf das Verhältnis zwischen fester und flüssiger Phase ziehen. Die Wechselwirkungen sind jedoch durch den Zusatz von Fremdstoffen zum Vaseline anders als bei reinem Vaseline, so daß es zu einer Verschiebung des Verhältnisses kommen kann. Im Allgemeinen gilt aber, daß sich die Doppelbrechung mit steigendem Paraffinum liquidum-Zusatz verringert. Bei den Grundlagen von Ph. Ital. VII, Ph. Nord. 63 und BP & BPC 73 liegt die Differenz der Brechungsindices mit $n = 0,0040$ aufgrund des 80 % Vaselingehtes am höchsten, während bei der aus 7 % Vaseline, 4,2 % Alcoholia lanae, 16,8 % Paraffinum solidum und 72 % Paraffinum liquidum bestehenden Grundlage des DeAB 9 keine Mehrphasenrefraktion auftritt. Durch den hohen Anteil an kurzkettigen n-Paraffinen ist hier die Ausbildung von stark anisotropen Mischkristalliten nicht möglich.

6. 2. Tropf- und Erstarrungspunkt

Diese beiden Werte waren in bezug auf das Schmelzverhalten der Grundlagen interessant. Sie wurden nach den Methoden des DAB 7 bestimmt. Die Tropfpunkte lagen nicht über 45°C.

Zur Konsistenzbestimmung einer Augensalbengrundlage ist der Tropfpunkt nicht geeignet. KRAGH, BERNEIS und MÜNZEL (77) haben festgestellt, daß bei gleichem Tropfpunkt verschiedener Grundlagen die "Weichheit" verschieden ist. Grundlagen mit höherem Tropfpunkt können von "geeigneterer Weichheit" sein, als solche mit niedrigerem.

Von einigen Autoren (78 - 88) sind Reihenuntersuchungen über die Frage der Konsistenzbeeinflussung bzw. Verbesserung der Grundlagen durch Zusatz von Hilfsstoffen beschrieben worden, bei denen Tropfpunkt, Viskosität, Penetration usw. zu Hilfe gezogen wurden, ohne jedoch endgültige Angaben über den Zusammenhang zwischen Verträglichkeit und Konsistenz der Grundlage zu machen.

6. 2. 3. Kristallisationsverhalten

Die Temperaturen der Kristallitfreiheit und der Rekristallisation wurden durch Beobachten der langsam erwärmten bzw. abgekühlten Grundlage auf dem Heiztischmikroskop im polarisierten Licht bestimmt. Die Kristallitfreiheit trat je nach Grundlage zwischen 40°C und 60°C ein. Um die Teilchengröße in der kristallitfreien Grundlage bestimmen zu können, müßte die Grundlage bis auf diese Temperatur erwärmt werden.

Grundlage Arzneibuch	% Vas.	% Adepts.	Tropf- punkt	Erstarr.- punkt	$n_D^{20^\circ C}$	n_D Lösch (°C)	Temperatur	
							Krist. frei	Re- krist.
F.N.A. (Ned) 1968 (12)	50,5	6,00	35,0°C	41,0°C	1,4795 1,4815	1,471 (41,0°C)	62°C	43°C
Ph. Belg. V. 1962 (7)	60,0	7,00	36,5°C	41,0°C	1,4795 1,4815	1,4695 (44,0°C)	61°C	47°C
Ph. Helv. VI 1971 (1a)	59,1	9,09	38,0°C	42,5°C	1,4815 1,4845	1,47 (45,0°C)	64°C	45°C
Ph. (Schweiz) 1966 (11)	60,2	7,00	38,0°C	42,5°C	1,48 1,4825	1,4685 (45,0°C)	60°C	45°C
Ph. Hung. VI 1969 (6)	63,0	4,50	40,0°C	44,0°C	1,4805 1,484	1,4625 (46,0°C)	50°C	42°C
Ph. Helv. VI 1971 (9)	65,0	-	38,5°C	43,0°C	1,4805 1,483	1,4685 (46,0°C)	62°C	46°C
DAB 7 / DDR 1968 (3)	68,0	-	39,5°C	43,5°C	1,4813 1,484	1,4685 (46,0°C)	58°C	47°C
Ph. Ital. VII 1965 (8) = (Ph. Boschn III)	80,0	10,00	40,5°C	45,0°C	1,4815 1,4855	1,4658 (52,0°C)	64°C	46°C
Ph. Nord. 1963 (2)	80,0 flav.	-	44,5°C	52,0°C	1,4865 1,4905	1,4695 (55,5°C)	65°C	56°C
BP & BPC 1973 (1)	80,0 flav.	10,00	45,0°C	52,5°C	1,4875 1,4915	1,469 (56,0°C)	62°C	55°C
De AB 9 1960 (4)	7,0 flav.	-	36,5°C	35,5°C	1,4845	-	40°C	37°C

Tab. 6 Physikalische Indices der Arzneibuchgrundlagen

7. o. o. Bestimmung physikalischer Indices von industriellen Augensalbangrundlagen

Da heute die meisten Augensalben industriell hergestellt werden, waren für Untersuchungen der Teilchengrößen die Eigenschaften dieser Grundlagen sehr interessant. Die Messungen wurden in derselben Art und Weise wie bei Versuch 6. o. o. durchgeführt. An dieser Stelle sei den Arzneimittelfirmen gedankt, die freundlicherweise Proben ihrer Grundlagen zur Verfügung gestellt haben.

Aufgrund der bei den Salbangrundlagen in den meisten Fällen festgestellten Mehrphasenrefraktion kann man sagen, daß auch die Mehrzahl der heute von der Industrie verwendeten Augensalbangrundlagen auf Kohlenwasserstoffgrundlage (hauptsächlich Vaseline) aufgebaut sind.

Die Brechungsindices der geprüften Augensalbangrundlagen lagen bei 20°C zwischen 1,4615 und 1,4915 und waren bis auf wenige Ausnahmen als Mehrphasenrefraktion zu bestimmen. Da, wie schon erwähnt, die Brechungsindices der meisten Arzneistoffe über 1,500 liegen, wird der Fall der Auslöschung ebenso wie bei Vaseline als Grundlage nur in ganz wenigen Fällen zustande kommen.

Die Feststellung der Brechungsindices bereitete nur bei der Emulsionsgrundlage von Baeschlin Schwierigkeiten. Durch das eingearbeitete Wasser waren die Brechungslinien im Refraktometer unscharf.

Bei der Grundlage von Paraxin und der Grundlage Basotherm II war zwar beim Aufstreichen bei 20°C nur eine Linie feststellbar, beim Abkühlen von 60°C auf 20°C wurden aber auch hier zwei Linien sichtbar. Dies zeigte nach den Untersuchungen von VORLÄNDER und SELKE, daß auch in diesen Grundlagen n-Paraffine vorhanden sein müssen.

	$n_D^{20^\circ\text{C}}$ nach Abkühlen
Paraxin	1,482 / 1,486
Basotherm II	1,462 / 1,466

Die Grundlagen Lederle II, Heyden I (Noviform) und Heyden II (Volon) wiesen trotz mehreren Versuchen keine Mehrphasenrefraktion auf. Dies bedeutet jedoch nicht, daß diese Grundlagen keine Kohlenwasserstoffverbindungen enthalten.

Bei der Grundlage Heyden II (Volon) ist bekannt, daß es sich um eine geleeartige Masse mit einem mittlerem Molekulargewicht von ca. 1.300 und einem Schmelzpunkt von 90°C - 91°C handelt. Sie besteht aus Paraffinum liquidum, das durch Einarbeiten eines Netzwerkes von Polyäthylen-Molekühlen eine salbenartige Konsistenz erhält. Diese sogenannte "Plastibase" ist unpolar und daher mit Wasser nicht mischbar. Sie verhält sich hydrophob. Wird eine mit Wasser mischbare hydrophile Form gewünscht, so kann dies durch Zusatz von W/O-Emulgatoren wie Glycerin- oder Sorbitol-Monolaurat oder -oleat oder auch verschiedener Polyoxyäthylen-Sorbitanester erreicht werden.

Bei der Verarbeitung brauchen keine viskositätserhöhenden Mittel zugesetzt zu werden, so daß bei der Einarbeitung von Arzneistoffen der Schmelzvorgang entfällt. Im Bereich zwischen 15°C - 60°C ist bei der Grundlage keine Viskositätsveränderung zu beobachten. (89 - 91)

Die Grundlage darf jedoch nicht über 80°C erwärmt werden, da sie sonst ihre innere Struktur verliert. Dies war der Grund für die Nichtbestimmbarkeit von Erstarrungspunkt und Kristallisationsverhalten. Ist die Grundlage einmal überhitzt, so bildet sich die Gerüststruktur nicht wieder aus. In den USA findet eine Polyäthylen-Paraffinöl Salbengrundlage unter dem Namen "Plastibase (R) Ophthalmic" für Augensalben verbreitet Anwendung (92). Die Grundlage kann jedoch wegen ihrer Eigenschaften nicht sterilisiert werden.

Mit Ausnahme von Heyden II (Volon) lagen die Tropfpunkte der vermessenen industriellen Salbengrundlagen wie die der Arzneibuchgrundlagen nicht über 46°C . Dies bedeutet, daß eine Augensalbe, wenn sie in das Auge eingebracht wird, bei der Augentemperatur von $31,5^{\circ}\text{C}$ - $35,7^{\circ}\text{C}$ (93, 94) dem Tropfpunkt nahe kommt bzw. ihn erreicht. Die Grundlagen werden also flüssig und verteilen sich somit besser im Auge.

Um eine kristallitfreie Grundlage bei der Teilchengrößenbestimmung zu erreichen, müßte man nach den erhaltenen Meßwerten die Grundlagen auf 55°C - 75°C erwärmen. Dies würde bei Arzneistoffen mit

hohen Schmelzpunkten keine Veränderung mit sich bringen. Es war jedoch zu Überlegen, ob man nicht eine schonendere Methode der Teilchengrößenbestimmung anwenden kann.

Grundlage	Tropf- punkt	Erst- punkt	Temperatur Krist. ; Aus- frei krist.	20°C n _D	n _D (°C Auf10s.)	Bemerkungen
Boehringer MA (Paraxin)	33,5°C	41,0°C	57°C	46°C	1,4815	- Beim Abkühlen auf 20°C 2 Brechungsindices 1,482/1,486
Boehringer Ingelheim	37,0°C	42,0°C	63°C	46°C	1,4798 1,4812	1,4713 (42°C)
Merck (Refobacin)	39,0°C	43,5°C	59°C	45°C	1,4814 1,4842	1,4688 (43°C)
Lederle I (Achromycin)	40,5°C	44,0°C	65°C	45°C	1,480 1,484	1,4672 (47°C)
Lederle II (Aureomycin Neo-Delphicort)	41,0°C	44,0°C	63°C	43°C	1,485	-
Nordmark (Aristamid)	39,0°C	44,0°C	59°C	48°C	1,48 1,489	1,4681 (45°C)
Pfizer (Ficortril, Terramycin, Terracortril)	36,0°C	44,5°C	65°C	45°C	1,48 1,4835	1,469 (45°C)
Weimer No. 4	40,0°C	44,5°C	68°C	45°C	1,4795 1,4825	1,4688 (45°C)
Heyl (weißes Vaseline)	43,0°C	46,0°C	68°C	45°C	1,483 1,4875	1,4645 (55°C)
Basotherm I (Pima-Biciron)	42,5°C	49,0°C	70°C	52°C	1,4785 1,4825	1,4635 (48°C)
Basotherm II (Corti-Biciron)	+	-	63°C	45°C	1,4615	- + Tropfpunkt nach DAB 7 nicht bestimmbar, da bei 25°C schon zu flüssig
Engelhard (Tyrosur)	42,5°C	54,0°C	75°C	60°C	1,4805 1,485	1,4637 (52°C)
Hayden I (Noviform)	38,5°C	57,0°C	70°C	60°C	1,482	-
Hayden II (Volon)	80,0°C	+	+	+	1,484	- + Grundlage erstarrt nach Erwärmen über 80°C nicht wieder
Baeßlein (Suspens.)	33,5°C	39,5°C	60°C	45°C	1,4792 1,4808	-
Baeßlein (Emulsions.)	39,0°C	39,5°C	55°C	38°C	ca. 1,477 +	- + Brechungsindex durch ein- gearbeitetes H ₂ O schlecht ablesbar (9 Teile Grundl. + 1 Teil H ₂ O)

Tab. 7 Physikalische Indices industrieller Augensalben-
grundlagen

8. o. o. Neue Methode zur Teilchengrößenbestimmung in Augensalben

In den vorangegangenen Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß die bisherige Teilchengrößenbestimmungsmethode einige Fehlerquellen aufweist. Es sollte nun versucht werden, eine genauere Methode zu finden.

Da die Tropfpunkte der Grundlagen verhältnismäßig niedrig lagen, mußte es möglich sein, die Teilchen von der Grundlage durch Schmelzen und Abfiltrieren zu trennen. Die abgetrennten Partikeln könnten dann unter Auflicht betrachtet und vermessen werden. Bei einem Versuch mit auf das Membranfilter aufgestreutem Glaspulver, erwies sich senkrecht von oben kommendes Auflicht als ungünstig. Eine seitliche Beleuchtung mit einer Lichtfaseroptik der Firma Schott ließ die Teilchen klar und teilweise plastisch erkennen.

Um beim Abfiltrieren der Grundlage keine Partikeln zu verschleppen, mußten Filter mit geringer Porenweite verwendet werden.

Da sich die Filter wie ein Schwamm verhalten, wird die Grundlage im geschmolzenen Zustand von ihnen aufgesaugt. Bei verhältnismäßig dünnem Auftragen der Salbe auf das Filter ohne Druck, müßte also beim Erwärmen eine Trennung allein durch die Saugwirkung des Filters erfolgen.

Um eine gleichmäßige und schnelle Erwärmung der Grundlage auf 45°C zu erreichen, wurde ein Schmelzblock DAB 7 mit einem Drahtnetz versehen und auf 45°C aufgeheizt. Die Augensalbe wurde ohne Druck in der Mitte des Membranfilters aufgestrichen, das Filter auf das vorgeheizte Drahtnetz gelegt und sofort nach dem Aufsaugen der Grundlage wieder abgenommen. Die Auswertung des Präparates erfolgte im seitlichen Auflicht bei 100-facher Vergrößerung unter dem Mikroskop.

Da die abgetrennten Kristalle scharfe Ecken und Kanten aufwiesen, konnte ein Anschmelzen oder Anlösen bei dem Schmelzvorgang der Grundlage von ca. 10. Sek. ausgeschlossen werden. Eine Größenveränderung der Kristalle war bei dieser Methode somit nicht gegeben.

Bei Volon-Augensalben mußte der Schmelzblock aufgrund der Eigenschaften dieser Grundlagen (s. 7. 2. 1.) auf 95°C erwärmt werden, um eine Auftrennung zu erreichen. Eine Veränderung der Teilchen-

größe war auch in diesem Falle nicht zu erwarten, da die eingearbeiteten Arzneistoffe erst über 200°C schmelzen.

8. 1. o. Vorschlag zur Durchführung der neuen Methode

Aufgrund der Erfahrung aus 8. o. o. wird für die Teilchengrößenbestimmung in Augensalben folgende Methode vorgeschlagen:

Von der zu untersuchenden Augensalbe wird der Tropfpunkt bestimmt. Der Schmelzblock DAB 7 wird mit einem Drahtnetz belegt und auf die Tropfpunkttemperatur aufgeheizt. Die Augensalbe wird vorsichtig (ohne Druck) in dünner Schicht auf einem Membranfilter (schwarz, Porenweite $0,45\text{ }\mu\text{m}$) verteilt. Dieses Membranfilter wird auf das vorgeheizte Drahtnetz aufgebracht, sofort nach dem Auftrennen wieder abgenommen und unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung in seitlichem Auflicht betrachtet (2). Ist die Arzneistoffkonzentration in der Salbe so hoch, daß eine Größenausmessung nach dem Abtrennen der Grundlage schlecht möglich ist, so kann die Augensalbe vor dem Auftrennen vorsichtig ohne Druck mit Vaseline vermischt werden. Das Mischungsverhältnis ist anzugeben.

9. o. o. Untersuchung von Augensalben nach der neuen Methode

Für diese Untersuchung wurden alle im Handel erhältlichen Augensalben frisch bestellt. Es sollte festgestellt werden, ob sich die Methode generell anwenden läßt. Außer bei Glucosulmid traten keine Schwierigkeiten auf. Da die in Glucosulmid vorhandene Glucose beim Schmelzen der Grundlage die Poren des Filters verklebte, war eine Trennung nach Methode 8. 1. o. nicht möglich. Es kam deshalb eine Methode in Anlehnung an 5. 3. o. zur Anwendung. Die Salbe wurde auf einem Objektträger dünn ausgestrichen und bei 20°C auf den Heiztisch in polarisiertem Licht bei 100-facher Vergrößerung ausgewertet.

Da die Grundlage keine Kristallitstruktur aufwies, konnte die Gefahr der Überlagerung ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse der Teilchengrößenbestimmung sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Präparate	30 µm	30-50 µm	50-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	> 200 µm	Bemerkungen
Achromycin (Lederle)	n.z.	22	21	1	-	-	Agglomerate bis 368 µm
Acid. Boricum 1 % Diaperes (Beeschlin)	n.z.	11	7	-	-	-	
Aristamid (Nordmark)	n.z.	n.z.	44	14	4	2 (239 µm)	
Atropin. sulf. Diaperes (Beeschlin)	-	-	-	-	-	-	Emulsionsmilch teilchenfrei Löslichkeit H ₂ O 1 + 0,5
Aureomycin (Lederle)	n.z.	12	5	-	1 (184 µm)	-	
Bepanthen (Roche)	10	2	3 (73,6 µm)	-	-	-	
Boroceral (Mehn)	37	11	39	32	13	30 bis 441 µm	50 % über 100 µm 70 % über 50 µm
Boro-Hexamim (Dr. Winzer)	n.z.	n.z.	19	2	-	-	
Bykomycin F (Byk Gulden)	n.z.	3	-	-	-	-	
Combisonum (Hoechst)	n.z. ($\leq 9,2$ µm)	4	1 (55,2 µm)	1 (128,8 µm)	-	-	
Cortil Biciron (Beeschem)	n.z.	6	2	-	-	-	
Cortiphenal H (Beeschlin)	n.z.	14	3 (73,6 µm)	-	-	-	
Cortisol (Thilo)	(< 9,2 µm)	-	-	-	-	-	Agglomerate bis 46 µm
Cortison 1/2 % ("Dr. Winzer")	n.z.	10	8	1 (138 µm)	-	-	
Cortison 1 % ("Dr. Winzer")	n.z.	32	21	-	-	-	
Dorithricin (Renschler)	33	15	37	-	-	1 (312,8 µm)	
Eserin. salicyl. 0,5 % Diaperes (Beeschlin)	42	25	33	2 (110 µm)	-	-	
Ficortril 0,5 % (Pfizer)	n.z.	-	-	-	-	-	Agglomerate bis 46 µm
Ficortril 2,5 % (Pfizer)	n.z.	-	-	-	-	-	Agglomerate bis 92 µm
Glucosulmid (Thilo)	n.z.	24	17 (92 µm)	-	-	-	
Glycomycin (Beeschlin)	n.z. ($\leq 9,2$ µm)	13	3 (64,6 µm)	-	-	-	Sehr hoher feiner Kristall- anteil; Ausziehung 1+1 Vas. verd. Agglomerate bis 73,6 µm
Glycortison H (Beeschlin)	n.z. ($\leq 9,2$ µm)	32	15	2 (101,2 µm)	1 (165 µm)	-	wie Glycomycin Agglomerate bis 184 µm
HCM 1 % (Efska)	n.z.	23	36 14	- 6 (119 µm)	- -	- -	Kristalle Agglomerate
Mistopin (Nitrit)	1	15	77	15	-	-	schuppenartige Kristalle
Hydrocerol (Mehn)	n.z.	7	1 (55,2 µm)	-	-	-	Agglomerate bis 165,8 µm
Hydrocortison 1 % Diaperes (Beeschlin)	n.z.	5	2 (73,6 µm)	-	-	-	
Hydrocortison 1 % C. Scopol. (Beeschlin)	n.z.	17	2 (64 µm)	-	-	-	

Präparate	30 µm	30-50 µm	50-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	> 200 µm	Bemerkungen
IDU (Röhm + Haas)	n.z.	5	-	-	-	-	Agglomerate bis 92 µm
Irgamid (Zyma-Blaes)	n.z.	2	4 (64,4 µm)	-	-	-	
Isogutt (Winzer)	-	-	-	-	-	-	beide Inhaltsstoffe in H ₂ O löslich - Emulsionselbe
Isopta - Max (Roland)	n.z.	1	2 (64,4 µm)	-	-	-	
Kanamytrex (Boehringer Ing.)	n.z.	1 (36,8 µm)	-	-	-	-	Agglomerate bis 250 µm
Leukomycin (Bayer)	n.z.	-	2	-	-	-	
Mydriol - Atropin (Winzer)	n.z.	51	12	-	-	1 (211 µm)	
Nebacetin (Byk Gulden)	n.z.	4	-	-	-	-	Agglomerate bis 55,2 µm
Neo-Delphicort (Lederle)	n.z.	3	3	-	1 (165 µm)	-	Agglomerate bis 55,2 µm
Neotracin (Beechlin)	n.z.	40	8 (73,6 µm)	-	-	-	
Noviform (Heyden)	n.z.	-	-	-	-	-	
Noviform 1 % (Beechlin)	n.z.	-	-	-	-	-	Agglomerate bis 46 µm
Noviform 2 % (Beechlin)	n.z.	-	-	-	-	-	meistens < 9,2 µm
Noviform 3 % (Beechlin)	n.z.	-	-	-	-	-	
Noviform 5 % (Beechlin)	n.z.	-	-	-	-	-	meistens < 9,2 µm
Novifort (Heyden)	n.z.	-	-	-	-	-	
Ophthovital (Winzer)	n.z.	20	9	-	-	-	
Paraxin (Boehringer MA)	n.z.	n.z.	1 (64,4 µm)	-	-	-	Agglomerate bis 101 µm
Peniezol (Winzer)	n.z.	-	-	-	-	-	meistens < 9,2 µm
Penimycin (Winzer)	n.z.	18	3	2	-	-	
Pharmacillin (Weimer)	92	53	21	-	-	-	
Pilocarpin - HCL 1 % (Beechlin)	-	-	-	-	-	-	Emulsionselbe teilchenfrei Löslichkeit H ₂ O 1 + 1
Pilocarpin - HCL 2 % (Beechlin)	-	-	-	-	-	-	Emulsionselbe teilchenfrei Löslichkeit H ₂ O 1 + 1
Pilocarpin - HCL 3 % (Beechlin)	-	-	-	-	-	-	Emulsionselbe teilchenfrei Löslichkeit H ₂ O 1 + 1
Pime Biciron (Basotherm)	n.z.	11	15	-	-	-	
Polyspectran (Thilo)	n.z.	25	3 (73,6 µm)	-	-	-	
Prednisulmid (Thilo)	n.z.	71	57	-	-	-	
Priscol (Zyma - Blaes)	n.z.	8	2	-	-	-	
Refobacin (Merck)	n.z. (49,2 µm)	5	1 (55,2 µm)	-	-	-	Kristalle
	n.z.	6	4 (73,6 µm)	-	-	-	Agglomerate

Präparate	30 µm	30-50 µm	50-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	> 200 µm	Bemerkungen
Moegithal (Thilo)	-	-	-	-	-	-	Arzneistoffe in Grund- lage löslich
Ravamyline (Riedle Pharma)	n.z.	81	56	6 (120 µm)	-	-	
Scopolamin HBr. (Boeschlin)	-	-	-	-	-	-	Emulsionsmilch teilchenfrei Löslichkeit H ₂ O 1 + 1,5
Spersidu C (Boeschlin)	n.z.	32	37	4	-	-	
Sulfaceral (Hahn)	n.z.	30	13	-	-	-	
Sulfacillin (Geistlich)	n.z.	40 -	13 20	3 1	1 -	1 (276 µm)	Kristalle Agglomerate
Syncerpin (Winzer)	n.z.	48	27	5	1	3 (322 µm)	
Synsiel (Winzer)	n.z.	52	70	20	-	-	
Tenderil (Zymo - Blass)	n.z. ($< 9,2 \mu\text{m}$)	-	-	-	-	-	Agglomerate bis 360 µm
Terracortril (Pfizer)	n.z.	22	7 (64,4 µm)	-	-	1 (276 µm)	
Terramycin (Pfizer)	n.z.	16	3	1 (138 µm)	-	-	
Tyrosur (Engelhard)	n.z.	40	14 (64,4 µm)	-	-	-	Partikel mit Farbreflexen
Ultracortonal (Zymo - Blass)	n.z. ($< 9,2 \mu\text{m}$)	1 30	- 10	- 2	- -	- 4 (368 µm)	Kristalle Agglomerate
Unguforte (Mayl)	n.z.	9	3 (64,4 µm)	-	-	-	
Vesiform (Boeschlin)	n.z.	5	-	-	-	-	
Vitamin A Dispers (Boeschlin)	-	-	-	-	-	-	Arzneistoffe in Grundlage löslich
Valon - A (Mayden)	n.z.	48	21	4 (120,8 µm)	1 (193,2 µm)	-	

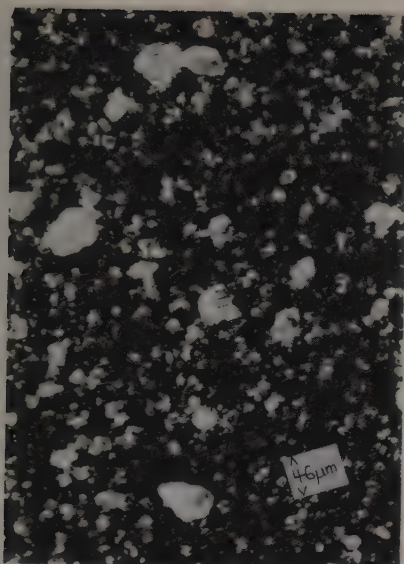


Abb. 28 Achromycin

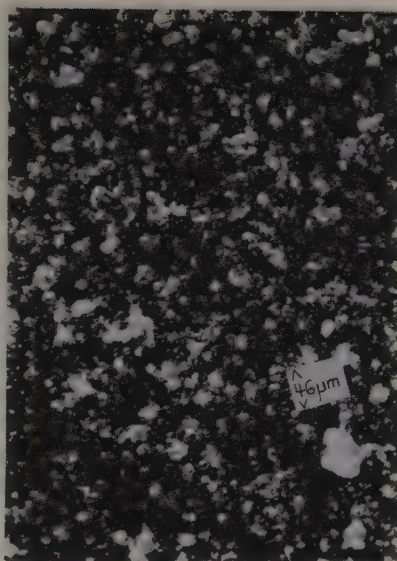


Abb. 29 Acid. Boricum
Dispersa



Abb. 30 Aristamid

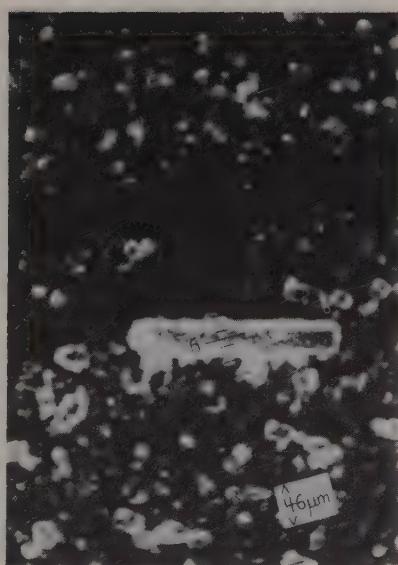


Abb. 31 Aristamid

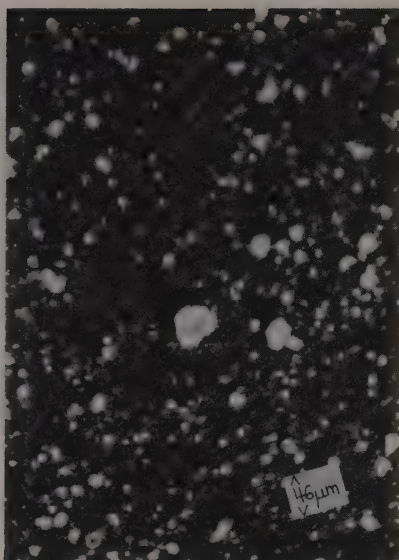


Abb. 32 Aureomycin

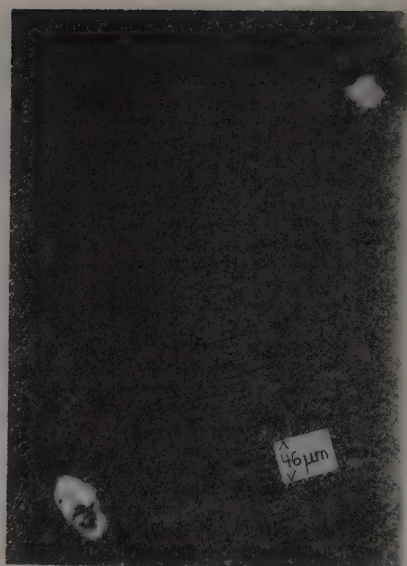


Abb. 33 Bepanthen



Abb. 34 Borocerol



Abb. 35 Borocerol

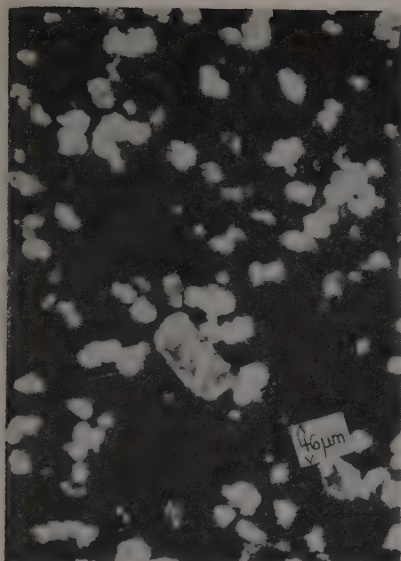


Abb. 36 Boro-Hexamin

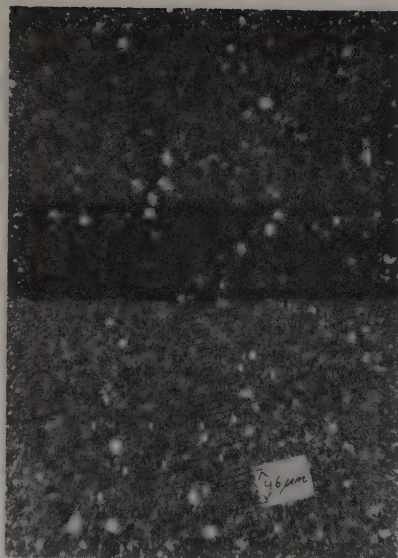


Abb. 37 Combisonum

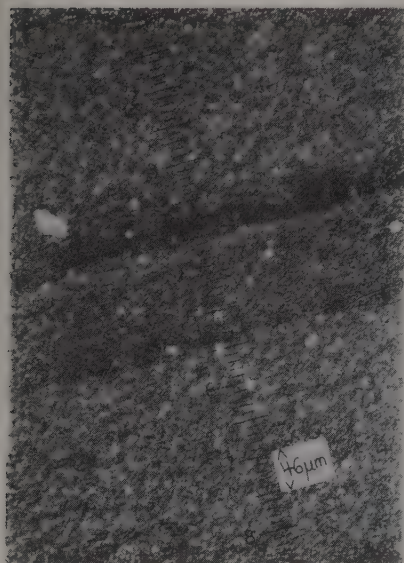


Abb. 38 Corti Biciron

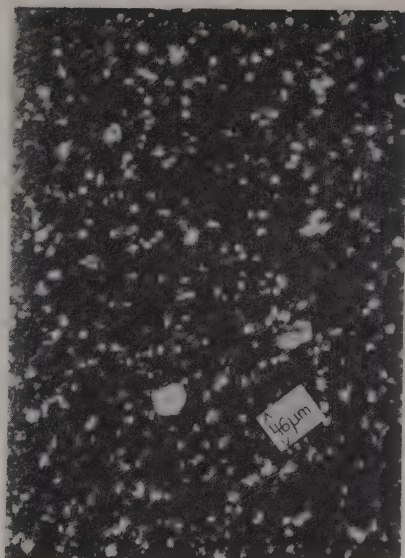


Abb. 39 Cortiphenol H

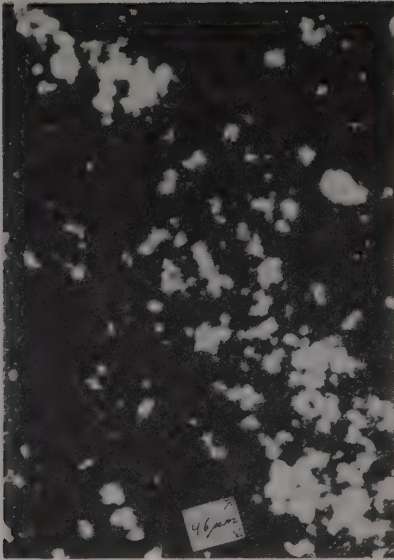


Abb. 40 Cortisol



Abb. 41 Cortison 1/2 %
Winzer

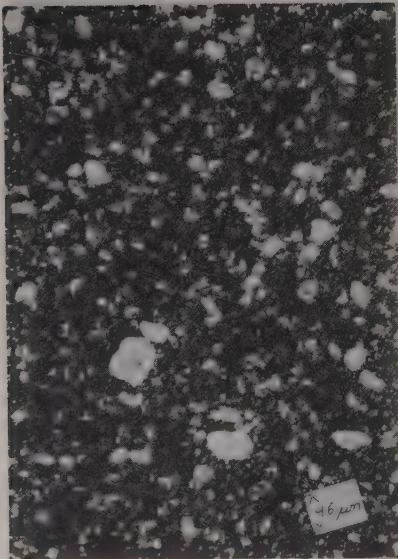


Abb. 42 Cortison 1 %
Winzer



Abb. 43 Dorithricin

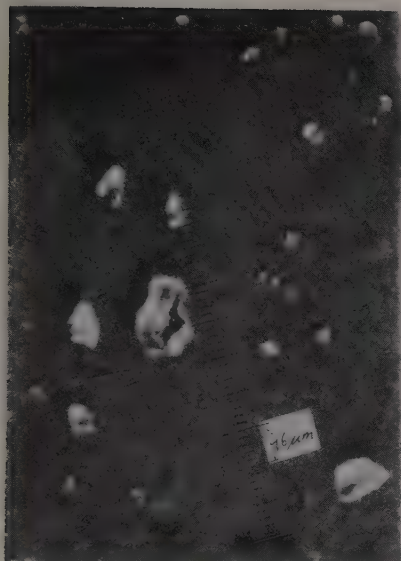


Abb. 44 Eserin.salicyl. 0,5 %
Dispersa

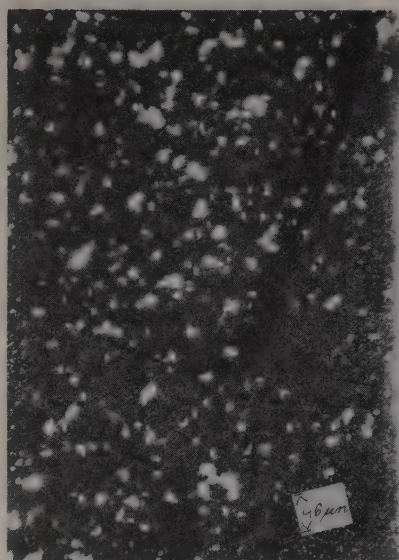


Abb. 45 Ficor tril 0,5 %

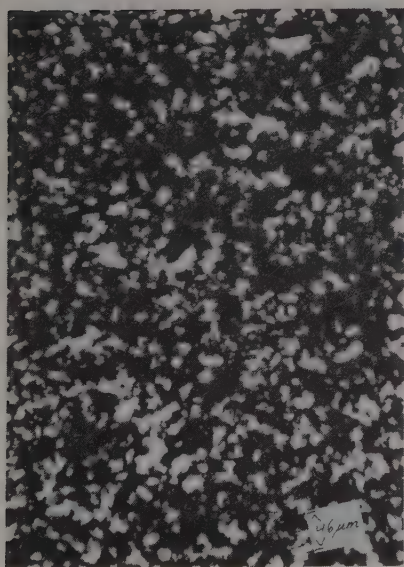


Abb. 46 Ficor tril 2,5 %

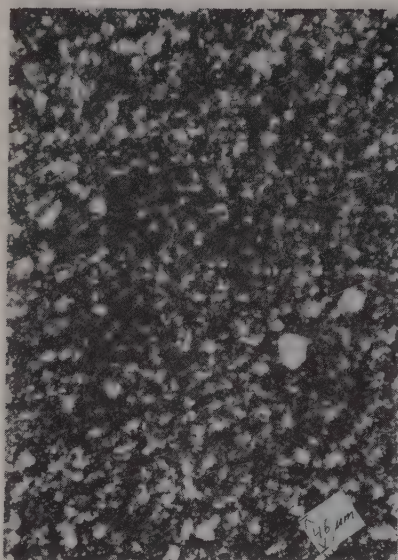


Abb. 47 Glycomycin 1 + 1

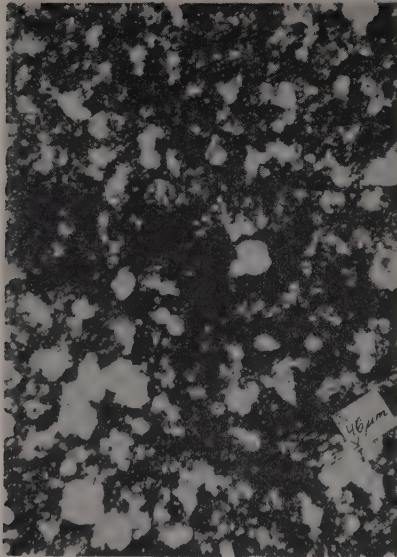


Abb. 48 Glycocortison H
1 + 1

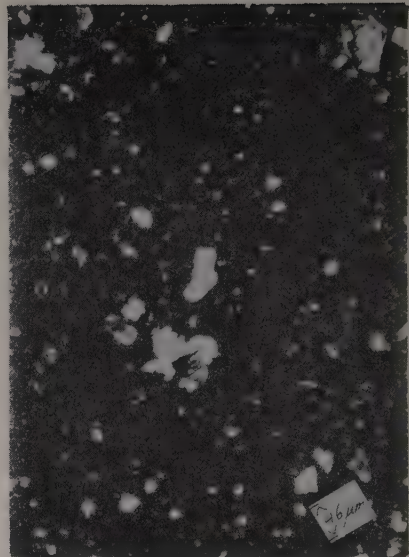


Abb. 49 HCM

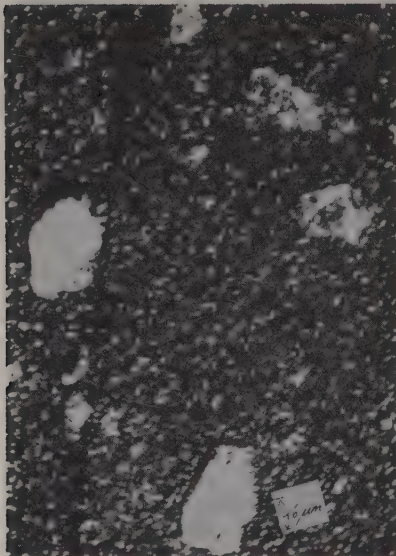


Abb. 50 Histopin

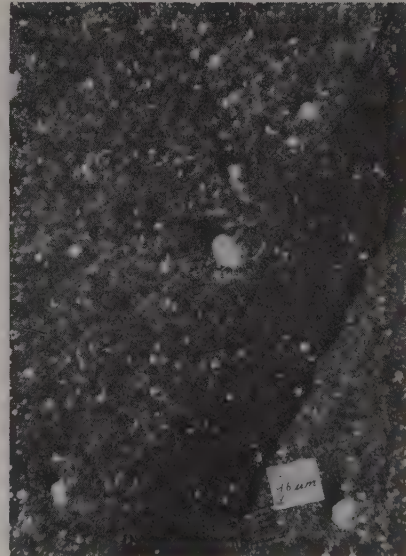


Abb. 51 Hydrocerol



Abb. 52 Hydrocortison 1 %
Dispersa



Abb. 53 Hydrocortison 1 %
C. Scopolam, Dispersa

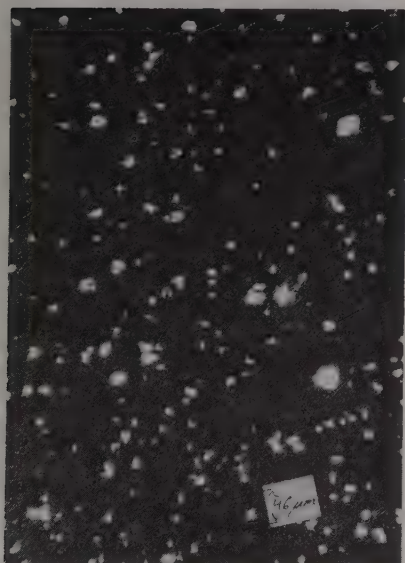


Abb. 54 IDU



Abb. 55 Irgamid

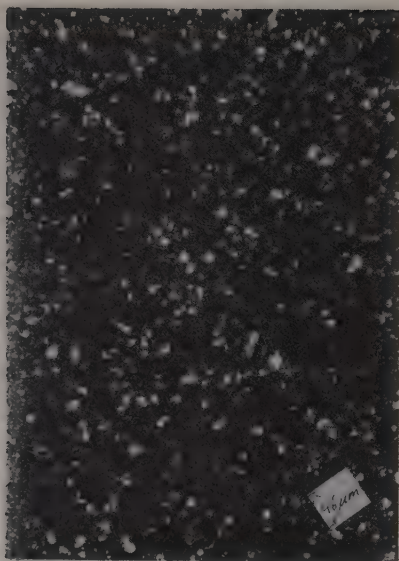


Abb. 56 Iopto - Max

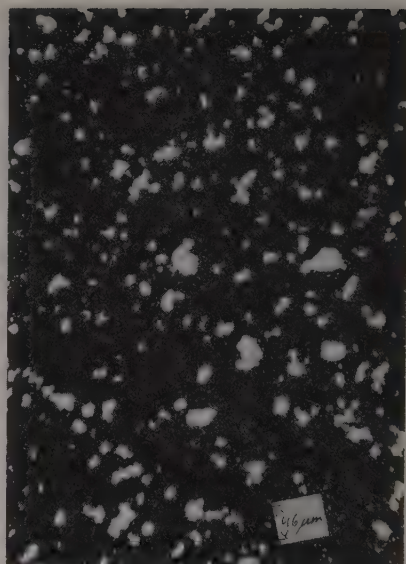


Abb. 57 Kanamytrex

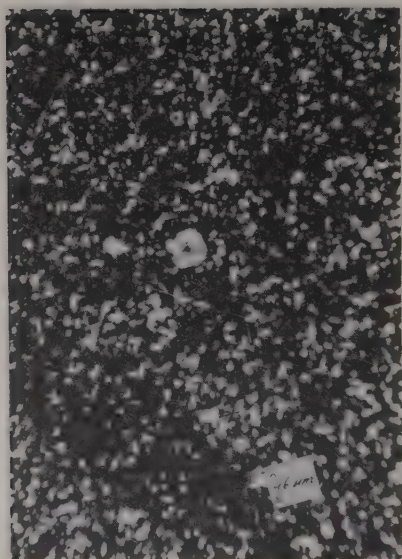


Abb. 58 Leukomycin



Abb. 59 Mydriol - Atropin

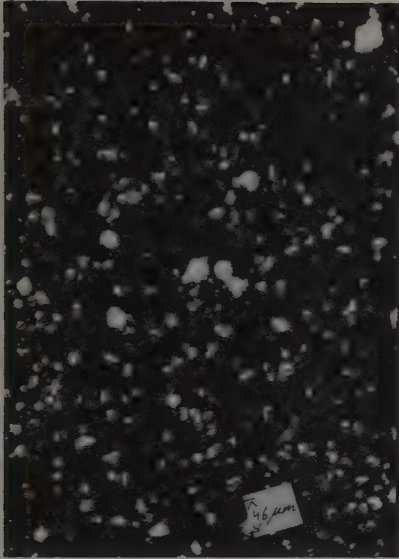


Abb. 60 Nebacetin



Abb. 61 Neo-Delphicort

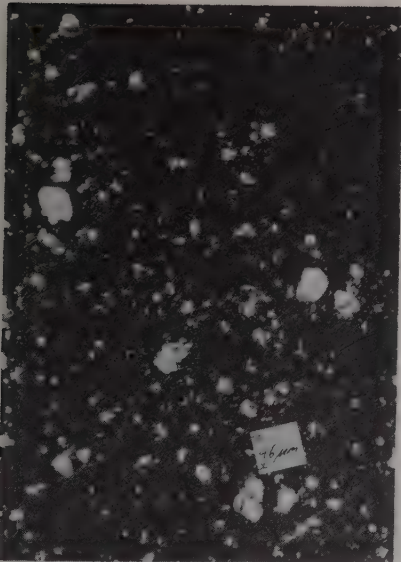


Abb. 62 Neotracin



Abb. 63 Noviform - Heyden

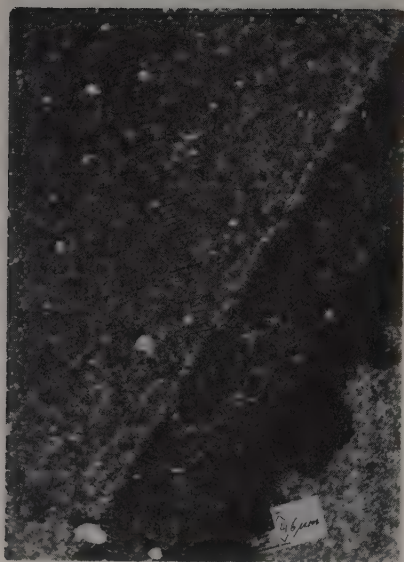


Abb. 64 Noviform 1 %
Baeschlin



Abb. 65 Noviform 2 %
Baeschlin



Abb. 66 Noviform 3 %
Baeschlin

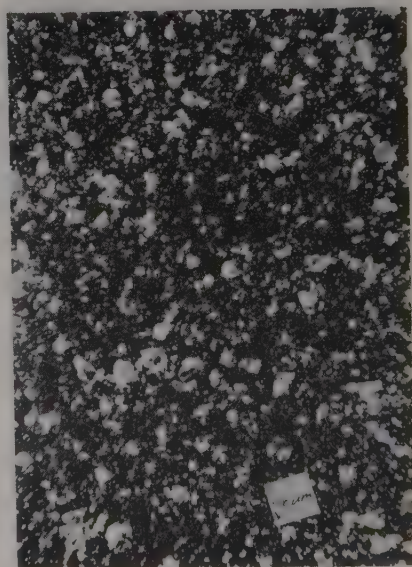


Abb. 67 Ophtovitol

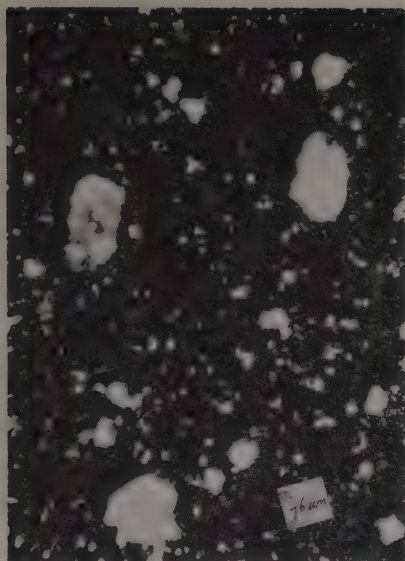


Abb. 68 Paraxin



Abb. 69 Penimycin



Abb. 70 Pharmacillin

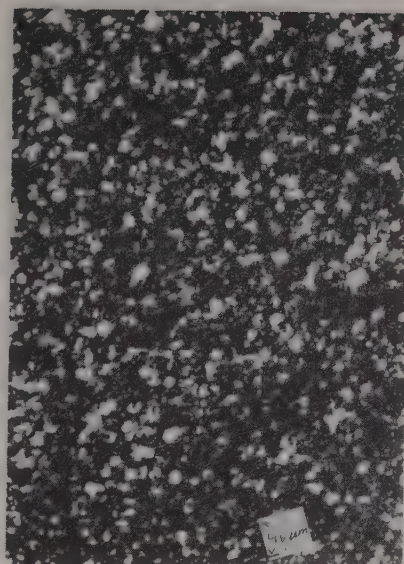


Abb. 71 Pima Biciron

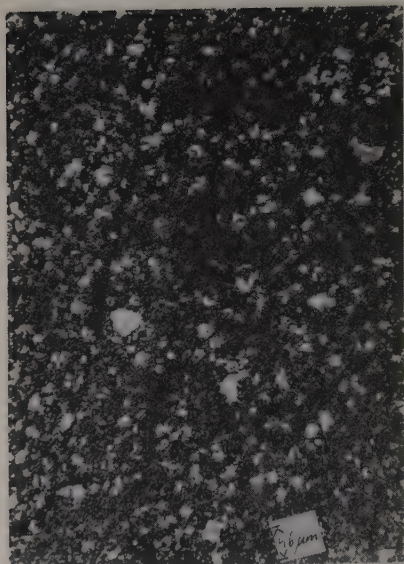


Abb. 72 Polyspectran



Abb. 73 Prednisulmid

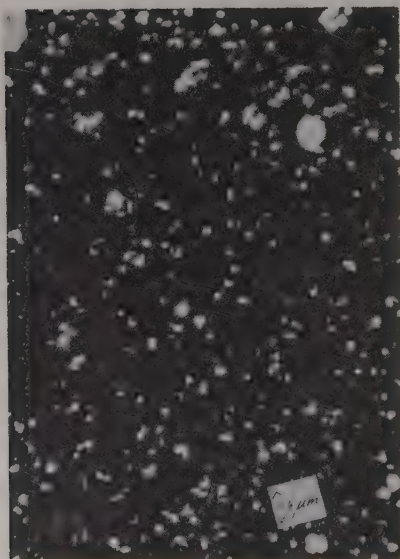


Abb. 74 Refobacin

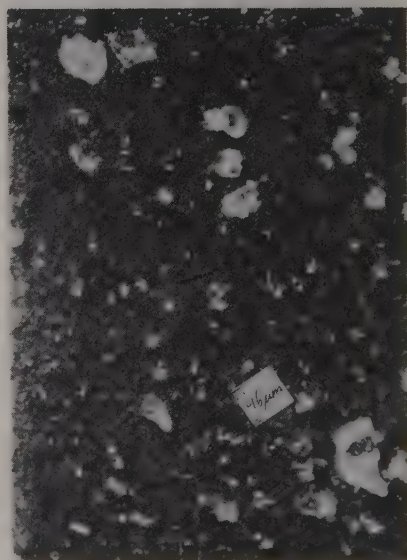


Abb. 75 Rovamycine

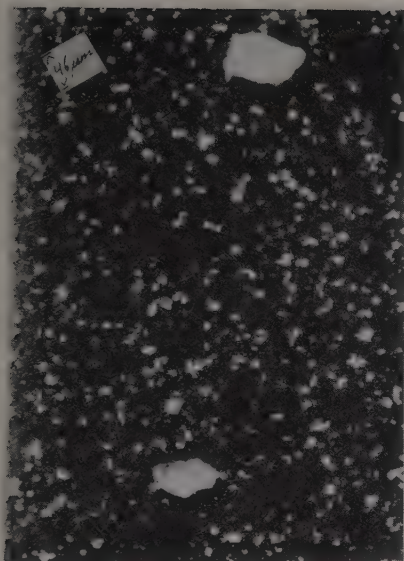


Abb. 76 Spersidu C

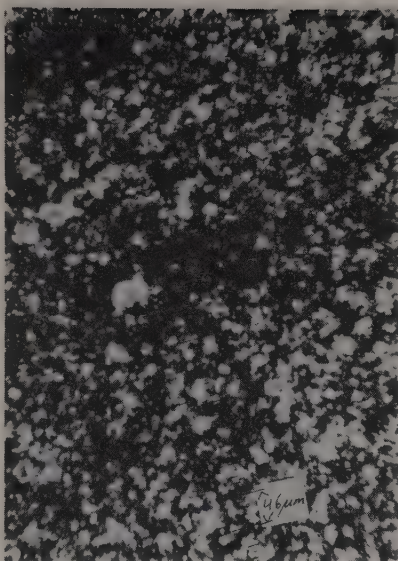


Abb. 77 Sulfocerol

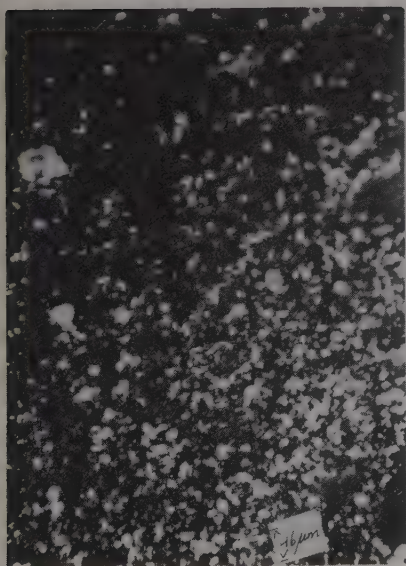


Abb. 78 Sulfocillin

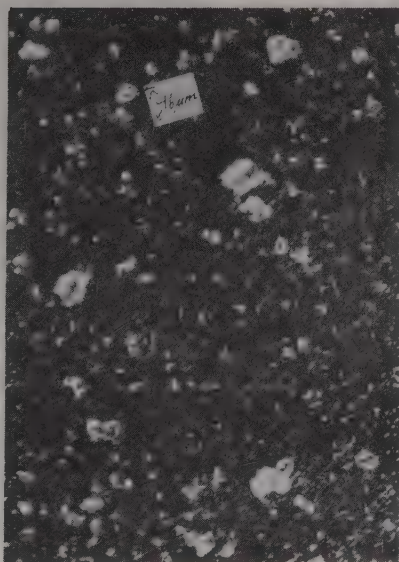


Abb. 79 Syncarpin

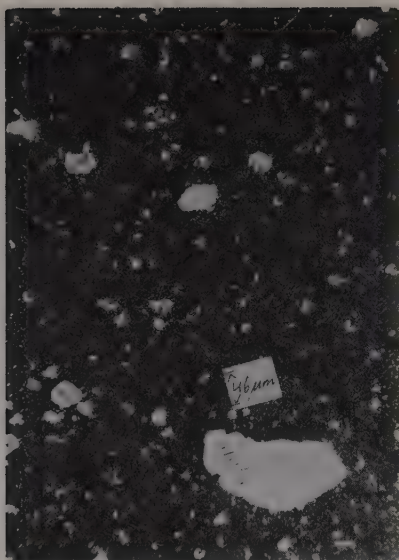


Abb. 80 Synmiol

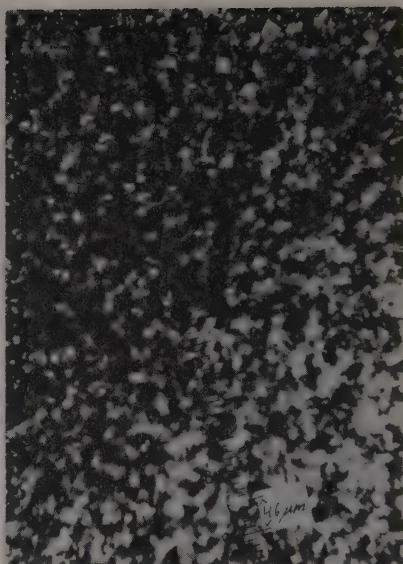


Abb. 81 Tanderil

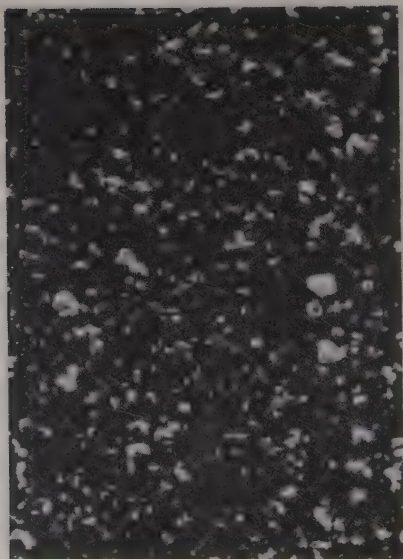


Abb. 82 Terracortril



Abb. 83 Terramycin



Abb. 84 Tyrosur



Abb. 85 Ultracortenol



Abb. 86 Ultracortenol

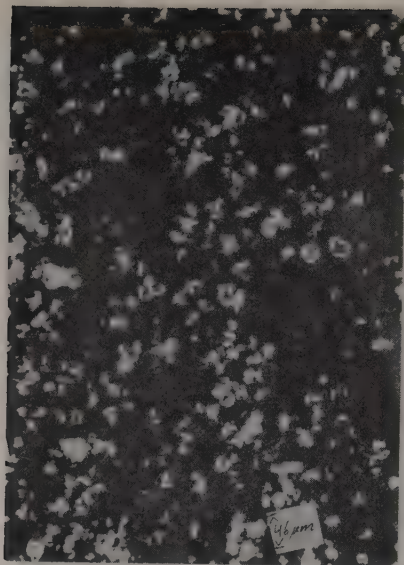


Abb. 87 Unguforte

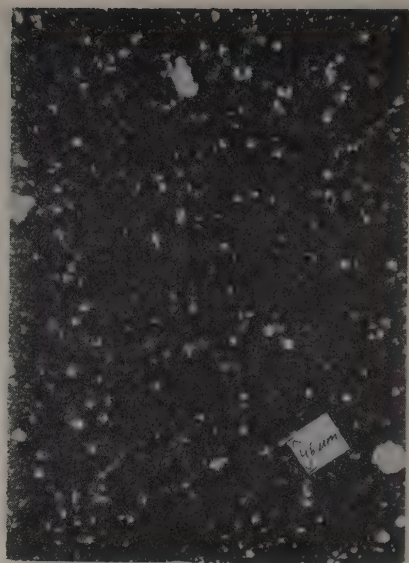


Abb. 88 Volon - A

9. 1. o. Auswertung der Ergebnisse

Als vollkommen teilchenfrei konnten nur sieben Präparate bezeichnet werden:

Atropinum sulfuricum Dispersa
Isogutt (Winzer)
Pilocarpinum hydrochloricum 1 % Dispersa
Pilocarpinum hydrochloricum 2 % Dispersa
Pilocarpinum hydrochloricum 3 % Dispersa
Regepithel (Thilo)
Scopolaminum hydrobromicum Dispersa
Vitamin A Dispersa

Die Arzneistoffe dieser Präparate sind in der Grundlage gelöst oder ihre wässrige Lösungen als Emulsion verarbeitet. Bei Vitamin A Dispersa liegt der Arzneistoff in der Kohlenwasserstoffgrundlage gelöst vor, während es sich bei Regepithel um eine Mischung von Lösung in der Kohlenwasserstoffphase (Vitamin A) und ein emulgierter Vitamin-B₁-chlorid-HCL-Lösung handeln muß.

Die restlichen angeführten Präparate sind nach Auskunft der Firma Baeschlin Emulsionssalben. Die Arzneistoffe liegen im eingearbeiteten Wasser gelöst vor.

Es können in diesen Augensalben im Normalfall keine Kristalle auftreten, da die Löslichkeit bei den vorhandenen Konzentrationen nicht überschritten wird.

Löslichkeit in H₂O:

Atropin. sulf.	1 in 0,4
Pilocarpin. - HCl.	1 in 0,3
Scopolamin. HBr	1 in 4,0

Weitere elf Präparate lagen in ihrer Teilchengröße im Bereich bis 30 µm. Bei drei dieser Präparate traten jedoch Agglomerate bis zu 46 µm, bei einem bis zu 92 µm und einmal sogar bis 368 µm auf.

Cortisol (Thilo)
Ficortril 0,5 % (Pfizer)
Ficortril 2,5 % (Pfizer)
Noviform 1 % (Baeschlin)

Noviform 2 % (Baeschlin) meist $< 9,2 \mu\text{m}$
Noviform 3 % (Baeschlin)
Noviform 5 % (Baeschlin) meist $< 9,2 \mu\text{m}$
Noviform (Heyden)
Novifort (Heyden)
Peniazol (Winzer) meist $< 9,2 \mu\text{m}$
Tanderil (Zyma Blaes) meist $< 9,2 \mu\text{m}$
Agglomerate bis $368 \mu\text{m}$

Teilchen bis zu einer Größe von $50 \mu\text{m}$ waren in folgenden Präparaten zu finden:

Bykomycin F (Byk)
Hydrocerol (Hahn) Agglomerate bis $165,8 \mu\text{m}$
IDU (Röhm + Haas) Agglomerate bis $29 \mu\text{m}$
Kanamytrex (Boehringer Ing.) Agglomerate bis $250 \mu\text{m}$
Nebacetin (Byk) Agglomerate bis $55,2 \mu\text{m}$
Vesiform (Baeschlin)

Bei den Präparaten Bepanthen (Roche) und Priscol (Zyma-Blaes) waren insgesamt nur wenige Kristalle zu finden, die bis maximal $73,6 \mu\text{m}$ groß waren.

In 23 Präparaten waren Teilchen bis maximal $100 \mu\text{m}$ zu finden:

Acid. Boricum 3 % Dispersa
Corti Biciron (Basotherm)
Cortiphenol H (Baeschlin)
Cortison 1 % (Winzer)
Glucosulmid (Thilo)
Glycomycin (Baeschlin)
HCM 1 % (Efeka)
Hydrocortison 1 % Dispersa
Hydrocortison 1 % c. Scopol. (Baeschlin)
Irgamid (Zyma Blaes)
Isopto - Max (Roland)
Leukomycin (Bayer)
Neotracin (Baeschlin)
Ophtovitol (Winzer)
Paraxin (Boehringer MA)
Pharmacillin (Winzer)

Pima Biciron (Basotherm)
 Polyspectran (Thilo)
 Prednisulmid (Thilo)
 Refobacin (Merck)
 Sulfocerol (Hahn)
 Tyrosur (Engelhard)
 Unguforte (Heyl)
 Ultracortenol (Zyma Blaes) (Agglomerate bis 368 μm)

Bei den 22 Präparaten mit einer maximalen Teilchengröße über 100 μm wurde keine spezielle Aufteilung in Größenklassen durchgeführt. Hier sollte eine Verbesserung der Zerteilung seitens der Hersteller schnellstens vorgenommen werden.

	maximale Teilchengröße	maximale Agglomerate
Achromycin (Lederle) ²⁾	120,0 μm	368 μm
Aristamid (Nordmark)	239,0 μm	
Aureomycin (Lederle) ²⁾	184,6 μm	
Borocerol (Hahn) ¹⁾	441,0 μm	
Boro-Hexamin (Winzer)	138,0 μm	
Combisonum (Hoechst) ²⁾	128,8 μm	
Cortison 1/2 % (Winzer)	138,0 μm	
Dorithricin (Rentschler) ²⁾	312,8 μm	
Eserin. salicyl. 0,5 % ²⁾ (Baeschlin)	110,0 μm	
Glycocortison H (Baeschlin)	165,0 μm	184 μm
Histopin (Nitrit)	138,0 μm	
Mydrilal-Atropin (Winzer) ²⁾	211,0 μm	
Neo-Delphicort (Lederle) ²⁾	165,0 μm	
Penimycin (Winzer)	138,0 μm	
Rovamycine (Rhodia)	128,0 μm	
Spersidu C (Baeschlin)	138,0 μm	
Sulfocillin (Geistlich)	276,0 μm	
Synarpin (Winzer)	322,0 μm	
Synmiol (Winzer)	138,0 μm	
Terracortril (Pfizer) ²⁾	276,0 μm (1)	
Terramycin (Pfizer) ²⁾	138,0 μm	
Volon (Heyden)	193,0 μm	

Die 71 untersuchten Augensalben sind aufgrund der Untersuchungsergebnisse in fünf Gruppen aufzuteilen:

Teilchenfrei		7
Teilchen bis	30 μ m	11
Teilchen bis	50 μ m	6
Teilchen bis	100 μ m	25
Teilchen	100 μ m	22

10. o. o. Nichtanwendbarkeit der AR-II-Methode bei Emulsionsaugensalben

Bei einer vergleichenden Untersuchung von Emulsionsaugensalben wurden bei Präparaten, die nach der neuen Methode als teilchenfrei zu bezeichnen waren, nach der AR-II-Methode Teilchen und Agglomerate gefunden. Um festzustellen, wieso diese unterschiedlichen Ergebnisse auftreten, wurde eine Pilocarpin-HCl-Emulsionsaugensalbe (Vorschrift Baeschlin) hergestellt. Die einzuarbeitende wässrige Pilocarpin-HCl-Lösung war zuvor durch ein Membranfilter (0,45 μ m Porenweite) gesaugt worden, um eventuell ungelöste Substanz abzutrennen. Es traten auch hier die gleichen Unterschiede zwischen den beiden Methoden auf. Bei einer Untersuchung des Präparates nach der modifizierten Objektträgerausstrichmethode 5. 3. waren bei 20°C Teilchen oder Wassertropfen von 15 μ m schwach zu erkennen, da sie durch Kristallite der Grundlage überlagert waren. Beim Erwärmen auf 30°C - 35°C waren keine Kristalle zu erkennen. Die 15 μ m-Teilchen stellten sich als Wassertropfen heraus.

- 1) Borocerosol war bei weitem das schlechteste Präparat. 70 % der Teilchen lagen über 50 μ m, 50 % über 100 μ m. Davon waren 32 zwischen 100 μ m - 150 μ m, 13 zwischen 150 μ m - 200 μ m und 30 bis zu 441 μ m groß.
- 2) Bei Aureomycin, Achromycin, Combisonum, Dorithricin, Eserin. salicyl., Mydrinal-Atropin, Neo-Delphicort, Terramycin und Terracortril lag die normale Zerteilung unter 100 μ m. Bei den angeführten Kristallen handelt es sich um Einzelstücke, die jedoch nicht auftreten dürfen.

Aufgrund dieses Ergebnisses lag der Schluß nahe, daß die Kristalle bei der AR-II-Methode eventuell durch den Petroläther ausgefällt wurden.

Um diesen Schluß zu erhärten, wurde die filtrierte Pilocarpin-HCl-Lösung mit Petroläther versetzt, geschüttelt und durch ein Membranfilter ($0,45\text{ }\mu\text{m}$) gesaugt. Beim Betrachten des Filters im Auflicht unter 100-facher Vergrößerung waren kleine Kristalle und Agglomerate zu sehen. Da die Lösung vor dem Versetzen mit Petroläther filtriert worden war, konnte es sich nicht um ungelöstes Pilocarpin-HCl handeln. Das Pilocarpin-HCl war also durch Veränderung der Löslichkeitsverhältnisse beim Zusatz von Petroläther ausgefällt worden.

Die AR-II-Methode führt somit bei Emulsionssalben durch Veränderung der Löslichkeitsverhältnisse zur Ausfällung des Arzneistoffes, der normalerweise in der Augensalbe gelöst vorliegt. Es kommt zu einer Verfälschung des Ergebnisses. Die AR-II-Methode ist nicht für Emulsionssalben anzuwenden.

11. o. o. Vergleich der Untersuchung nach der neuen Methode mit früheren Untersuchungen an Augensalben

Als Vergleich dienten die Veröffentlichungen von DODEN und BÖKER aus dem Jahre 1959 (4) und unveröffentlichte ältere Untersuchungen von LIST und Mitarbeitern.

DODEN und BÖKER verwandten zur Bestimmung der Objektträgerausstrichmethode, während LIST und Mitarbeiter die Untersuchungen nach der USP XVIII, der AR-II-Methode und durch AR II nach der USP XVIII-Behandlung durchführten.

Einige bei DODEN und LIST untersuchte Präparate sind nicht mehr im Handel und deshalb auch nicht aufgeführt.

Präparat	Neue Methode		USP XVIII		AS II nach USP XVIII		AB II		Daten und Böker	
	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.
Acetaminophen (Lederle)	n.z. < 50 µm 21 < 100 µm 1 < 150 µm	Applom. bis 365 µm	30 > 50 µm	3 Fremde- körper bis 500 µm	nicht untersucht	schlecht abwärtig Kristalle	mehr als 200 > 50 µm	max. 52 µm	"Suspension feiner Zerkleinerungsformen"	
Acid. Boricum 3 % Dispersa (Bayer)	n.z. < 50 µm 7 < 100 µm		nicht untersucht					max. 230 µm	"ungleichmäßige Sus- pension von Zerklein- erungsformen, Riesen- kristalle häufig"	
Aristamid (Lederle)	n.z. < 50 µm 44 < 100 µm 16 < 150 µm 6 < 200 µm 2 < 230 µm		feine Zer- teilung der Wirkstoffe	Metal- splitter ca. 300 µm			5 > 50 µm	max. 168 µm	"ungleichmäßige Sus- pension von Zerklein- erungsformen, Riesen- kristalle häufig"	
Atropin, sulf. (Bayer)		Emulsionen selbst teil- chenfrei			nicht untersucht					
Ascorbyl (Lederle)	n.z. < 50 µm 5 < 100 µm 1 < 150 µm		homogen	Metal- splitter max. 230 µm			7 > 50 µm	max. 80 µm	"Suspension feiner Zerkleinerungsformen einzelne Konglomerate"	
Bepanther (Roche)	12 < 50 µm 3 < 73,6 µm				nicht untersucht				"ohne mikroskopisch erkennbare Teilchen"	
Boracrol (Hoffm.)	48 < 50 µm 39 < 100 µm 32 < 150 µm 13 < 200 µm 30 < 441 µm	50 % über 100 µm 70 % über 50 µm	20 > 50 µm	scharfkri- stige Ket- talle bis 1.000 µm	63 > 50 µm		17 > 50 µm	max. 11 µm	"sehr feine, gleich- mäßige Suspension", von Zerkleinerungsformen"	
Boro-Nasamin (Winzer)	n.z. < 50 µm 19 < 100 µm 2 < 150 µm		keine > 50 µm		nicht untersucht		keine > 50 µm	max. 36 µm	"einzelne Verklumpungen"	
Bycamvir F (Bayer)	n.z. < 50 µm				nicht untersucht			max. 52 µm		
Combison (Hoechst)	n.z. < 50 µm 1 < 55,2 µm 1 < 128,6 µm	n.z. < 9,2 µm 2 < 100 µm	6 > 50 µm		4 > 50 µm		keine > 50 µm	nicht untersucht		
Conti: Bliclon (Basothem)	n.z. < 50 µm 2 < 100 µm				nicht untersucht					
Cortisol (Tollu)	n.z. < 9,2 µm	Applom. bis 46 µm			nicht untersucht					
Cortison 1/2 % (Winzer)	n.z. < 50 µm 8 < 100 µm 1 < 130 µm		nicht untersucht		nicht untersucht			max. 41 µm	"lockere Suspension feiner Zerkleinerungs- formen"	
Cortison 1 % (Winzer)	n.z. < 50 µm 21 < 100 µm		nicht untersucht		nicht untersucht			max. 37 µm		

Präparat	Neue Methode		USP XVIII		AM II nach USP XVIII		AR II		Daten und Bemerk.	
	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.
Dorithricin (Benschler)	48 < 50 µm 37 < 100 µm 1 312,0 µm		40 > 50 µm		11 > 50 µm		8 > 50 µm		max. 45 µm	"gewöhnlich feine Zerkleinerungsformen"
Eserin, salicyl. 0,5 % Dispersa (Bieschlin)	67 < 50 µm 33 < 100 µm 2 110 µm									
Ficoril 0,5 % (Pfizer)	n.z. < 30 µm bis 46 µm	Agglom. bis 92 µm			nicht untersucht				max. 48 µm	Teilchen über 30 µm selten
Ficoril 2,5 % (Pfizer)	n.z. < 30 µm	Agglom. bis 92 µm			3 > 50 µm				max. 41 µm	"gleichmäßige Suspension: feiner Zerkleinerungs- formen, Merckzeile lockere Manglerate"
Glucosaminid (Thilo)	n.z. < 50 µm 17 < 100 µm				nicht bestimmbar				max. 75 µm	
Glycomycin (Bieschlin)	n.z. < 50 µm 3 64,6 µm	n.z. < 9,2 µm	n.z. > 50 µm		n.z. > 50 µm		n.z. > 50 µm			nicht untersucht
Glycortison H (Bieschlin)	n.z. < 9,2 µm 32 < 50 µm 15 < 100 µm 2 101 µm 1 165 µm	n.z. > 50 µm	n.z. > 50 µm		n.z. > 50 µm					nicht untersucht
MCH - % (Ereka)	n.z. < 50 µm 36 < 100 µm	Agglom. bis 119 µm	64 > 50 µm		11 > 50 µm		94 > 50 µm		max. 50 µm	"dichte Suspension von Zerkleinerungsformen"
Mistotin (Nitric)	16 < 50 µm 70 < 100 µm 15 < 150 µm	schuppen- förmige Kristalle	9 > 50 µm		34 > 50 µm		13 > 50 µm		max. 11 µm	Teilchen über 3 µm selten
Hydrocort (Häfen)	n.z. < 50 µm 1 55,2 µm	Agglom. bis 165,8 µm	nicht prüfbar		67 > 50 µm		16 > 50 µm		max. 45 µm	"Suspension feiner Zerkleinerungsformen lockere Manglerate"
Hydrocortison 1 % Dispersa (Bieschlin)	n.z. < 50 µm 2 73,6 µm									
Hydrocortison 1 % L. Scopiam. Dispersa	n.z. < 50 µm 2 64 µm									
IDU (R+M + Häfe)	n.z. < 50 µm									
Irgamid (Lynn + Blaes)	n.z. < 50 µm 4 64,6 µm		undurchsichtige weiße Masse		2 > 50 µm		4 > 50 µm		max. 49 µm	keine Riesen-kristalle, max. Größe nicht selten
Isoprot (Gulzer)	teilchenfrei da Arznei- stoffe in H ₂ O löslich; Emulsion						1 > 50 µm			nicht untersucht
Isoprot - Max (Gulzer)	n.z. < 50 µm 2 64,6 µm		45 µm		8 > 50 µm		4 > 50 µm			nicht untersucht

Präparat	Neue Methode	USP XVIII	AB II nach USP XVIII	AB II	Daten und Bilder
Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.	Kristalle	Besondereh.
Neomylster (Boehringer Ing.)	n.z. < 50 µm	< 50 µm	3 > 50 µm		Kristalle
Levodopamin (Bayer)	n.z. < 30 µm 2 < 100 µm	113 > 50 µm	51 > 50 µm	15 > 50 µm	nicht untersucht
Mydriat-Atropin (Jünker)	n.z. < 50 µm 12 < 100 µm 211 µm	< 50 µm		< 50 µm	"vereinzelte kleine Konglomerate"
Neuroleptin (Bayer)	n.z. < 50 µm	homogen	1 > 50 µm	11 > 50 µm	nicht untersucht
Neo-Dehydrocort (Lederle)	n.z. < 50 µm 3 < 100 µm 1 165 µm	Agglom. bis 55 µm			mehrere Riesenkristalle
Neotracin (Bauschling)	n.z. < 50 µm 8 < 73,6 µm	< 50 µm	3/4 > 50 µm 3 > 150 µm	2 > 50 µm	nicht untersucht
Neoforn (Meyden)	n.z. < 30 µm	nicht untersucht	nicht untersucht		max. 97 µm
Neoforn 1 % (Bauschling)	n.z. < 30 µm	Agglom. bis 46 µm	nicht untersucht		"größere Teilchen nicht häufig"
Neoforn 2 % (Bauschling)	n.z. < 30 µm	meistens < 9,2 µm	nicht untersucht		
Neoforn 3 % (Bauschling)	n.z. < 30 µm		nicht untersucht		
Neoforn 5 % (Bauschling)	n.z. < 30 µm	meistens < 9,2 µm	nicht untersucht		
Neoforn (Meyden)	n.z. < 30 µm	1 > 50 µm	schlecht zu zählen, Sal- be aufge- bläht	23 > 50 µm max. 80 µm	max. 82 µm
Dantrolol (Jünker)	n.z. < 50 µm 9 < 100 µm	keine Teil- chen > 50 µm	nicht untersucht	11 > 50 µm	nicht untersucht
Paralol (Boehringer MA)	n.z. < 50 µm 1 64,4 µm	Agglom. bis 101 µm	nicht untersucht	keine Teil- chen > 50 µm	"gut verteilte Suspension von Zerkleinerungsformen", einzelne Riesenkristalle, einzelne Konglomerate"
Periazol (Jünker)	n.z. < 30 µm	meistens < 9,2 µm	keine Partikeln zu erkennen	homogene Verteil- lung < 50 µm	max. 15 µm
Perivict (Jünker)	n.z. < 50 µm 3 < 100 µm 2 < 150 µm	keine Partikeln zu erkennen	keine Partikeln zu erkennen	keine Partikel- chen > 50 µm	max. 16 µm
Pharmocillin (Luciner)	92 < 30 µm 55 < 50 µm 2 < 110 µm	8 > 50 µm	Metall- splitter ca. 250 µm	13 > 50 µm	max. 34 µm
Pilocarpin - HCl (Bauschling)	frei	Emulsions- selbe	nicht untersucht		

Präparat	Neue Methode		USP XVIII		AR II nach USP XVIII		AR II		Dodm und Böker Kristalle Besonderh.
	Kristalle	Besonderh.	Kristalle	Besonderh.	Kristalle	Besonderh.	Kristalle	Besonderh.	
Pima Bicion (Basothere)	n.z. < 50 µm 15 < 100 µm				nicht untersucht				
Polyspectren (Inlio)	n.z. < 50 µm 3 < 100 µm		35 > 50 µm		25 > 50 µm		18 > 50 µm	Agglomerate	nicht untersucht
Prenisulmid (Inlio)	n.z. < 30 µm 7 < 50 µm 57 < 100 µm				nicht untersucht				
Priscol (Lynce - Blass)	n.z. < 30 µm 8 < 50 µm 2 < 100 µm	nur 10 Teilchen zu finden			nicht untersucht				optisch leer
Refobacin (Merck)	n.z. < 9,2 µm n.z. < 55,2 µm 10 < 73,6 µm	n.z. Agglom. 30 µm			nicht untersucht				
Regepithel (Inlio)	teilchen- frei				nicht untersucht				
Revamping (Rheo Pharma)	n.z. < 30 µm 81 < 50 µm 56 < 100 µm 6 < 120 µm				nicht untersucht				
Scopolamin HBr (Benschlin)	teilchen- frei				nicht untersucht				
Speridu C (Benschlin)	n.z. < 30 µm 32 < 50 µm 37 < 100 µm 4 < 150 µm				nicht untersucht				
Sulfocetrol (Hoff)	n.z. < 50 µm 13 < 100 µm		32 > 50 µm		27 > 50 µm		28 > 50 µm		max. 52 µm
Sulfacillir (Satiatic)	n.z. < 50 µm 13 < 100 µm 3 < 150 µm 1 < 200 µm 1 < 276 µm	Agglom. von 50 - 150 µm			nicht untersucht				max. 142 µm
Syncarbin (Minzer)	n.z. < 50 µm 27 < 100 µm 9 < 150 µm 1 < 200 µm 3 < 322 µm				nicht untersucht				"gleichmäßige Suspension von Zerkleinerungsformen"
Synyal (Minzer)	n.z. < 50 µm 70 < 100 µm 20 < 150 µm		keine Partikeln		keine Angaben		keine Partikeln		nicht untersucht
Tenderill (Lynce - Blass)	n.z. < 30 µm n.z. < 9,2 µm	Agglom. bis 300 µm			nicht untersucht				
Terracortril (Pfizer)	n.z. < 50 µm 746,4 µm 1 < 276 µm		23 > 50 µm		7 > 50 µm davon 6 > 200 µm		19 > 50 µm		max. 37 µm

11. 1. o. Auswertung des Vergleichs

Bei einigen Präparaten war festzustellen, daß DODEN und BÜKER nur Teilchen bis maximal 80 µm beobachtet hatten, während nach den vier anderen Methoden teilweise mehrere größere Teilchen gefunden wurden.

Hierzu gehören:

- Achromycin (Lederle)
- Aureomycin (Lederle)
- Boroceryl (Hahn)
- Cortison 1/2 % (Winzer)
- Cortison 1 % (Winzer)
- Dorithricin (Rentschler)
- HCM 1 % (Efeka)
- Histopin (Nitrit)
- Penimycin (Winzer)
- Pharmacillin (Weimer)
- Sulfoceryl (Hahn)
- Terracortril (Pfizer)
- Terramycin (Pfizer)

In drei Präparaten - Bepanthen, Priscol und Ultracortenol - die DODEN als optisch leer bezeichnete, waren nach der neuen Methode einige Teilchen bis 100 µm zu erkennen.

Diese Meßunterschiede können entweder auf die bereits erläuterten Fehler der Ausstrichmethode oder auf eine Verschlechterung der Herstellung der Präparate zurückgeführt werden.

Bei den Präparaten Acid. Boricum 3 % Dispersa

- Nebacetin (Byk)
- Noviform (Heyden)
- Noviform 5 % (Baeschlin)

war eine wesentliche Verbesserung der Zerteilung gegenüber den Untersuchungen von DODEN und BÜKER festzustellen, während

Aristamid (Nordmark)

nach allen fünf Bestimmungsmethoden eine schlechte Zerteilung hatte.

Für Glucosulmid haben LIST und Mitarbeiter festgestellt, daß sich dieses Präparat nicht nach den Methoden USP XVIII bzw. AR II untersuchen läßt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse bei Borocерol ließen sich nach dem folgenden Versuch leicht erklären.

11. 2. o. Aufklärung der Meßunterschiede bei Borocерol

Während sowohl von LIST und Mitarbeitern, als auch nach der neuen Methode Kristalle von weit über 100 μ m gefunden wurden, bezeichnete DODEN in seiner Arbeit (4) Borocерol als "sehr feine gleichmäßige Suspension von feinen Zerkleinerungsformen". Als maximale Teilchengröße gab er 11 μ m an.

Bei einer Untersuchung von Borocерol nach der herkömmlichen Ausstrichmethode, wie sie DODEN angewandt hatte, konnten auch in unserem Präparat keine Teilchen festgestellt werden. Es stellte sich jedoch heraus, daß Borocерol eine Emulsionsgrundlage besitzt, deren wässrige Phase Wassertröpfchen bis maximal 15 μ m aufweist.

Borocерol wurde anschließend im polarisierten Licht nach 5. 3. untersucht und auf 70°C erwärmt. Die Richtung des Polarisators wurde immer wieder verändert um Auslöschung der Kristalle zu verhindern. Trotz AuflöSENS einiger Kristalle beim Erwärmen traten bei 70°C noch Kristalle bis zu 440 μ m auf. Diese mußten bei 20°C ebenso vorhanden sein. Da sie durch die Grundlage verdeckt wurden, waren sie nicht zu erkennen.

DODEN konnte nach seiner Untersuchungsmethode also keine Kristalle in Borocерol finden. Die von ihm ausgemessenen "Teilchen" waren die Wassertröpfchen der wässrigen Phase der Grundlage.

12. o. o. Untersuchung von Ungt. Acidi boric. 2 % nach Methode 8.o.o.

Es sollte hier die Korngrößenverteilung bei nicht industriell hergestellter Borsalbe überprüft werden. Folgende Herstellungsarten wurden angewandt:

1. mikronisierte Borsäure in die Grundlage einarbeiten
2. mikronisierte Borsäure in die Grundlage einarbeiten und durch Salbenmühle geben

3. verriebene Borsäure in die Grundlage einarbeiten
4. verriebene Borsäure in die Grundlage einarbeiten und durch Salbenmühle geben

Die Ausmessung der Salben ergab folgendes Bild:

Korngröße	mikronisiert		verrieben	
	Mühle (2)	Schale (1)	Mühle (4)	Schale (3)
27,6 μm	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
36,8 μm	43,2 %	26,9 %	33,5 %	25,0 %
46,0 μm	25,8 %	26,3 %	15,0 %	29,2 %
55,2 μm	13,6 %	16,6 %	10,2 %	10,4 %
64,4 μm	6,5 %	11,4 %	9,6 %	7,6 %
73,6 μm	4,5 %	7,4 %	6,0 %	6,3 %
82,8 μm	4,5 %	5,7 %	4,2 %	2,8 %
92,0 μm	2,0 %	3,4 %	12,0 %	7,6 %
100,4 μm	-	0,6 %	-	-
138,0 μm	-	1,7 %	3,6 %	4,9 %
165,6 μm	-	-	0,6 %	2,8 %
184,0 μm	-	-	3,6 %	2,1 %
230,0 μm	-	-	1,8 %	1,4 %

Die Auswertung zeigte, daß auch nicht industriell hergestellte Augensalben, bei entsprechender Herstellungsweise, den Anforderungen für Augensalben entsprechen können.

Beim Einsatz von mikronisiertem Arzneistoff lagen bei Borsäure nach dem Passieren der Salbenmühle keine Teilchen über 100 μm und nur etwa 31 % der Teilchen, die größer als 30 μm waren, über 50 μm .

Wird die fertige Salbe nicht über eine Salbenmühle gegeben, so sieht das Ergebnis schon etwas schlechter aus.

Hier lagen 2,3 % über 100 μm und 46,8 % der Teilchen über 50 μm . Diese Augensalbe war jedoch besser als Borocerol (Hahn) mit 70 % über 50 μm und 50 % über 100 μm .

Bei den mit nichtmikronisierter Borsäure hergestellten Salben lagen die Werte jedoch höher.

	50 μ m	100 μ m	150 μ m	200 μ m
Schale	45,9 %	11,2 %	6,3 %	1,4 %
Mühle	51,6 %	9,6 %	6,0 %	1,8 %

Es wurden auch hier nicht die Extremwerte von Borocerol mit Maximalgrößen von 441 μ m erreicht. 11,2 % bzw. 9,6 % lagen weit von 50 % über 100 μ m entfernt, obwohl auch diese Werte nicht als gut zu betrachten waren.

Der Versuch zeigte, daß bei Borocerol eine Verbesserung möglich ist, und daß die Herstellung von Augensalben in Apotheken nicht an der Teilchengröße scheitern muß.

Es wäre sinnvoll, wenn die gängigsten Augenarzneistoffe den Apotheken in mikronisierter Form zur Verfügung ständen.

13. o. o. Anwendung von Methode 8. o. o. auf Salben des DAB 7

Es wurde anhand von Zinkpaste und Zinksalbe DAB 7 versucht, ob die Methode 8. o. o. auch für andere Salben anzuwenden ist.

Die Abtrennung der Grundlagen von den Inhaltsstoffen war bei den Originalsalben wegen des hohen Feststoffgehaltes nicht möglich. Deshalb wurden Verdünnungen mit der jeweiligen Grundlage hergestellt und geprüft, bei welcher Verdünnung eine gute Auftrennung und Auswertung möglich war. Beim Verdünnen durfte kein Druck ausgeübt werden, um Teilchen oder Agglomerate nicht zu verändern.

Die Versuche ergaben, daß bei Zinkpaste die Verdünnung 1 + 6 anzuwenden war, während bei Zinksalbe 1+4 bereits ausreichte.

Es wurden bei beiden zwei Herstellungsweisen gewählt. Ein Teil der Salbe wurde nur im Mörtel verrieben, während der zweite Teil noch durch die Salbenmühle gegeben wurde. Es zeigte sich, daß die Zinkoxidteilchen kleiner als 9,2 μ m aber in Agglomeraten zusammengelagert waren. Bei Zinkpaste waren daneben noch Weizenstärketeilchen bis zu 27,6 μ m zu erkennen.

Auch sie bildeten Agglomerate aus. Die Agglomeratgröße war bei den Präparaten, die durch die Salbenmühle gegeben worden waren, etwas geringer. Bei Pasta Zinci war ein Teil des Zinkoxids an die Weizenstärke angelagert. Die Agglomerate bestanden aus beiden Substanzen.

	Größe um	Ungt. Zinci 1+4		Pasta Zinci	
		Mühle	Schale	Mühle	Schale
Zinkoxid	9,2 μ m	+ n.z.	+ n.z.	+	+
Weizenstärke	27,6 μ m	-	-	+	+
Agglomerate	27,6 μ m	83,9 %	82,1 %	-	-
	46,0 μ m	11,6 %	13,9 %	84,3 %	70,7 %
	92,0 μ m	3,9 %	2,6 %	15,7 %	23,6 %
	138,0 μ m	0,6 %	1,3 %	-	5,7 %

Es ist also möglich auch andere Salben nach dieser Methode auf Korngrößen zu untersuchen.

14. o. o. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte festgestellt werden, ob bei der Objektträgerausstrichmethode durch Brechungsgleichheit von Arzneistoff und Grundlage eventuell Fehler der Teilchengrößenbestimmung in Augensalben auftreten können. Hierzu wurden zunächst die Brechungsindices der wichtigsten in Augensalben vorkommenden Arzneistoffe mit Hilfe der Immersionsmethode bestimmt und die physikalischen Kenndaten der Arzneibuchaugensalben Grundlagen, einiger industrieller Grundlagen und von Vaseline Typen erfaßt.

An Vaseline wurde der Zusammenhang zwischen der auftretenden Mehrphasenrefraktion und der Kristallitstruktur sowie die Abhängigkeit beider von der Zusammensetzung des Vaselines aufgezeigt. Anschließend wurden mit Hilfe von Glaspulvern und Grundlagen definierter Brechungsindices Fehlerquellen der Objektträgerausstrichmethode, wie Voll- und Teilauslöschung bei Brechungsgleichheit und Überlagerung von Kristallen durch Kristallite der Grundlage, nachgewiesen und ein Verbesserungsvorschlag zur Durchführung dieser Methode gemacht.

Um die Teilchengrößenanalyse in Augensalben generell zu verbessern, wurde eine Methode zur Abtrennung des Arzneistoffes durch Erweichen und Absaugen der Grundlage entwickelt.

Diese Methode läßt sich gut mit in der Apotheke vorhandenen Geräten durchführen. Fehler, wie Anlösen, Anschmelzen, Ausfällen und Auslöschung, die bei den anderen Bestimmungsmethoden auftreten, können ausgeschlossen werden. Es traten bei dieser neuen Methode keine Veränderungen der Kristallform aufgrund von Schmelz- oder Anlösungsvorgängen auf.

Auf diese Weise wurden alle im Handel befindlichen Augensalben untersucht und die Ergebnisse mit Untersuchungen nach der Objektträgerausstrich-, der USP XVIII- und der AR-II-Methode verglichen.

Durch Versuche wurde die Nichtenwendbarkeit der AR-II-Methode zur Teilchengrößenbestimmung in Emulsionssalben gezeigt und die Gründe nachgewiesen.

Anschließend wurde anhand von Zinkpaste und Zinksalbe DAB 7 die Verwendbarkeit der neuen Methode auch bei Salben mit größerer Arzneistoffkonzentration erläutert.

L I T E R A T U R - V E R Z E I C H N I S

1. JAENSCH, P.A. Augenschädigungen in Industrie und Gewerbe, Stuttgart 1958
2. VOGELSSANG, K. Klin. Mbl. Augenheilk. 120, 154 (1952)
3. PAGENSTECHER, H. Klin. Mbl. Augenheilk. 36, 73 (1898)
4. DODEN, W. und BOEKER, W. Klin. Mbl. Augenheilk. 135, 305 (1959)
5. HEMMANN, E. Deutsche Ophth. Ges. 63, 492-496 (1960)
6. MUELLER, F. und SEIDEL, H. Pharmazie 18, 803 (1963)
7. LUKAS, G. Mitt. Dtsch. Pharm. Ges. 27, 89 (1957)
8. SCHMID, J. Pharm. Praxis 15, 185 (1960)
9. TROSE, D. Pharm. Praxis 17, 215 (1962)
10. TAWASHI, R. und SPEISER, P. Pharm. Acta Helv. 37, 88 (1962)
11. SPEISER, P. Il Farmaco, Ed. Pr. 22, 181 (1967)
12. TAWASHI, R. und SPEISER, P. Pharm. Acta Helv. 36, 515 (1961)
13. RICHTER, G. Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 215 (1957)
14. SPEISER, P. APV-Informationsdienst 8, 87 (1962)
15. NORDSTIG, K. und OESTHOLM, I. Svensk. Farm. Tid. 56, 213 (1952)
16. BORMANN, G. Pharm. Praxis 22, 334 (1967)
17. RICHTER, J. und KLEIN, H. Pharmazie 14, 74 (1959)
18. RENOZ, L. J. Pharm. Belg. 26, 166 (1971)
19. WINKLER, W. und AWE, W. Pharm. Ztg. 51, 1436 (1955)
20. BUECHI, J. und SCHLUMPF, R. Pharm. Acta Helv. 18, 673 (1943)
21. BRENNER, J. Pharm. Acta Helv. 44, 193 (1969)
22. KLEBER, W. Einführung in die Kristallographie 11. Auflage; VEB Verlag Technik Berlin 1971

23. KOFLER Thermomikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische 3. Auflage 1954, Verlag Chemie GmbH
24. SPANGENBERG, K. Zbl. Min. 352, 406 (1920)
25. SAYLOR, C.P. J. Research. nat. Bur. Standards 15, 277 (1935)
26. JELLEY, E. und ROY, J. Mikroskop. Soc. 54, 237 (1934)
27. MERVIN, H. E. Wash. Act. Sic. 3, 35 (1943)
28. BRYANT, W. M. D. J. Ameri. Chem. Soc. 65, 96 (1943)
29. WRIGHT, F. E. und WASH, J. Act. Sci. 4, 269 (1914)
30. BOLLAND, A. Monatsheft der Chemie 31, 387, und dort zit. Stellen
31. KLEY, P. Zeitschrift f. Chemie 43, 160 (1904)
32. MAYRHOFER, A. Mikrochemie der Arzneistoffe und Gifte, Wien 1923, S. 22 ff.
33. EMMONS, R. C. American. Miner. 11, 115 (1926)
34. MAYRHOFER, A., HERZIG, K. und ZAUDER, K. Pharm. Monatshefte 1926 Nr. 4 - 7
35. LIETZ, G. APV-Informationsdienst 15, 77 (1969)
36. LIETZ, G. Mitt. Dtsch. Phar. Ges. 36, 89 (1966)
37. FUEHRER, C. APV-Informationsdienst 15, 87 (1969)
38. SUCKER, H. und SCHMIDT, H. Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 417 (1972)
39. RINCKER, R. und SUCKER, H. Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 21 (1972)
40. RINCKER, R. und SUCKER, H. Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 181 (1972)
41. SUCKER, H. Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 642 (1972)
42. RINCKER, R., SCHMIDT, H. und SUCKER, H. Fette, Seifen, Anstrichm. 74, 575 (1972)
43. IVANOVSKY, L. Ozokerit und verwandte Stoffe, Wien-Leipzig 1935

44. GSTIRNER, F. und BINDE, E. Dtsch. Pharm. Ztg. 106, 133 (1966)
45. CORDES, Th. Dissertation Braunschweig 1940
46. UTZ Süddeutsch. Apoth. Ztg. 61, 152 (1921)
47. FUEHRER, C. Pharmazie 26, 43 (1971)
48. REISS Fette, Seifen, Anstrichm. 57, 8 (1955)
49. HESSLER, W. und MEINHARDT, G. Fette, Seifen 55, 855 (1953)
50. PRESTING, W. und BOENKE, R. Pharmazie 9, 562 (1954)
51. KAISER, R. Fette, Seifen, Anstrichm. 60, 915 (1958)
52. SPENGLER, G. und HAUF, G. Fette, Seifen, Anstrichm. 59, 509, 514 (1957)
53. THIEME, J.G. Fette, Seifen, Anstrichm. 56, 286 (1954)
54. KAUFMANN, H. P. und THIEME, J. G. Fette, Seifen, Anstrichm. 56, 990 (1954)
55. KAUFMANN, H. P., THIEME, J. G. und WOHLERT Fette, Seifen, Anstrichm. 57, 21 (1955)
56. KAUFMANN, H. P., THIEME, J. G. und WOHLERT Fette, Seifen, Anstrichm. 57, 114 (1955)
57. KAUFMANN, H. P. und THIEME, J. G. Fette, Seifen, Anstrichm. 57, 247 (1955)
58. KAUFMANN, H. P. und THIEME, J. G. Fette, Seifen, Anstrichm. 57, 726 (1955)
59. KAUFMANN, H. P. und THIEME, J. G. Fette, Seifen, Anstrichm. 59, 831 (1957)
60. KAUFMANN, H. P., THIEME, J. G. und SCHOLZ Fette, Seifen, Anstrichm. 60, 957 (1958)
61. VORLAENDER, D. und SELKE, W. Z. physik. Chemie 129, 435, 465 (1927)
62. BLOK, C. I. Ophthalm. 106, 57 (1943)
63. SWAN, K. C. Arch. Ophthalmol. 41, 253 (1949)
64. FRIEDE, R. Schweiz. Apoth. Ztg. 89, 769 (1951)

65. GOLDSTEIN, S. W. J. Amer. Pharm. Assoc., Pract. Ed. 13, 710 (1952)
66. KANAWATI, Z. Contribution a l'etude des onguents ophthalmiques, Dissertation Univ. Genf no. 1189 (1952)
67. KANAWATI, Z. und MIRIMANOFF, A. Schweiz. Apoth. Ztg. 91, 765 (1953)
68. SIMALJAKOVA, J. Ceskoslov. Farm. 11, (1955)
Ref.: Sci. Pharm. 24, 60 (1956)
69. RICHTER, G. Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 215 (1957)
70. RICHTER, G. Arzneim. Forsch. 7, 419 (1957)
71. DODEN, W. Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 237 (1957)
72. PEROTTI, A. G. Il Farmaco, Ed. Pr. 25, 726 (1970)
73. SECARD, D. L. Drug Cosm. Ind. 90, 28, 113 (1962)
74. SCHRENZEL, M. Pharm. Acta Helv. 39, 546 (1964)
75. GIRDUX, J. und SCHRENZEL, M. Pharm. Acta Helv. 39, 615 (1964)
76. STENBECK-GJERTZ, A. und OESTHORM, I. Svensk Farm. Tidskr. 57, 501 (1953)
77. KRAGH, G., BERNEIS, K. H. und MUENZEL, K. Sci. Pharm. 34, 42 (1966)
78. MUEHLEMANN, H. Pharm. Acta Helv. 15, 1 (1940)
79. BORMANN, G. Pharm. Praxis 22, 334 (1967)
80. TROSE, D. Pharm. Praxis 17, 215 (1962)
81. STEIGER, K. Schweiz. Apoth. Ztg. 78, 221 (1940)
82. KOSTENBAUDER, H. b. und MARTIN, A. N. J. Amer. Pharm. Assoc. 43, 401 (1954)
83. KRAGH, G. und MUENZEL, K. Pharm. Acta Helv. 35, 301 (1960)
84. BERNEIS, K. H., MUENZEL, K. und WAALER, T. 23. Kongress der Pharm. Wiss. Münster 1963, Govi Verlag GmbH, Frankfurt 1964, S. 543
85. BERNEIS, K. H., MUENZEL, K. und WAALER, T. Pharm. Acta Helv. 39, 604 (1964)

86. BERNEIS, K. und Pharm. Acta Helv. 39, 88 (1964)
MUENZEL, K.
87. VAN OOTEGHEM, M. Pharm. Acta Helv. 40, 543 (1965)
88. VAN OOTEGHEM, M. Pharm. Acta Helv. 42, 264 (1967)
89. "Plastibase", Prospekt der Firma
E. R. Squibb u. Sons, 745 Fifth Avenue,
New York
90. MUTIMER, M. N., J. Americ. Pharm. Assoc. 45, 101 (1956)
RIFFKIN, Ch.,
HILL, J. H. und
CYR, G. N.
91. HUETTENRAUCH, R., Pharmazie 27, 169, 300 (1972)
SUESS, W. und 28, 65, (1973)
SCHMEISS, U. 29, 31, 120, 192 (1974)
92. Modern Drug Encyclopedia, 10th Ed.,
Reuben, H. Donelley Corp., New York, 1965

LEBENS LAUF

Am 16. November 1948 wurde ich als Sohn des Apothekers Karlheinz Grönig und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Schraeder, in Fritzlär geboren.

Die Grundschuljahre verbrachte ich von 1955 - 1959 an der Volksschule Gensungen.

Von 1959 - 1967 besuchte ich die König-Heinrich-Schule in Fritzlär und legte dort am 20. Juni 1967 das Abitur ab.

Vom 1. Juli 1967 - 1. Juli 1969 war ich als Praktikant in der Edder-Apotheke in Gensungen tätig. Am 24. Juni 1969 legte ich beim Regierungspräsidenten in Kassel die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Ab 15. Oktober 1969 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg Pharmazie und bestand am 13. Oktober 1972 die pharmazeutische Staatsprüfung. Meine Bestallung als Apotheker erhielt ich am 30. Oktober 1972.

Seit 15. Oktober 1972 bin ich am Institut für Pharmazeutische Technologie in Marburg.

Dort bekleidete ich vom 15. Oktober 1972 - 15. März 1974 eine wissenschaftliche Hilfskraftstelle und seit dem 15. März 1974 eine Stelle als Wissenschaftlicher Angestellter.

Seit dem 7. Dezember 1973 bin ich mit der Apothekerin Ilse Fuchs verheiratet, mit der ich eine Tochter habe.

